MS *in focus*
Edición 18 • 2011

Tratamientos farmacológicos en la EM

multiple sclerosis
international federation

Consejo Editorial

Federación Internacional de Esclerosis Múltiple (Multiple Sclerosis International Federation, MSIF)

La misión de la MSIF es liderar el movimiento mundial de la EM para mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por la EM y ofrecer apoyo para una mejor comprensión y tratamiento de la enfermedad, facilitando la cooperación internacional entre las sociedades de EM, la comunidad de investigaciones internacionales y otras partes interesadas.

Nuestros objetivos son:
Apoyar el desarrollo de sociedades nacionales de EM eficaces.

Comunicar conocimientos, experiencias e información sobre la EM.

Abogar a favor de la comunidad internacional de EM a nivel mundial.

Alentar y facilitar la cooperación internacional y la colaboración en las investigaciones para la comprensión, tratamiento y cura de la EM.

Visite nuestro sitio de Internet en www.msif.org.

Designed and produced by
Diseñado y elaborado por
Cambridge Publishers Ltd
275 Newmarket Road
Cambridge
CB5 8JE
Reino Unido
+44 (0)1223 477411
info@cpl.biz
www.cpl.biz

ISSN1478467x
© MSIF

Editor y Gestor de Proyecto
Michele Messmer Uccelli, MA, MSCS, Departamento de Investigación Social y Sanitaria, Sociedad Italiana de Esclerosis Múltiple, Génova, Italia.

Editor General
Lucy Summers, BA, MRRP, Gerente de Publicaciones, Federación Internacional de Esclerosis Múltiple.

Auxiliar de Edición
Silvia Traversa, MA, Coordinadora de Proyecto, Departamento de Investigación Social y Sanitaria, Sociedad Italiana de Esclerosis Múltiple, Génova, Italia.

Miembros del Consejo Editorial:

Francois Bethoux, MD, Mellen Center for MS Treatment and Research (Centro Mellen para el Tratamiento y las Investigaciones de la EM), Cleveland, Ohio, EE. UU.

Guy De Vos, Miembro Ejecutivo de la Comisión Internacional de Personas con EM, Miembro del Consejo Editorial de MS Link, Sociedad de EM de Bélgica.

Martha King, Vicepresidenta Asociada para Publicaciones Periódicas, National Multiple Sclerosis Society (Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple), EE. UU.

Elizabeth McDonald, MBBS, FAFRM, RACP, Directora Médica, MS Australia.

Dorothea Cassidy Pfohl, RN, BS, MSCN, Enfermera de EM, Coordinadora Clínica, Centro Integral de EM del Departamento de Neurología del University of Pennsylvania Health System (Sistema de Salud de la Universidad de Pensilvania), EE. UU.

Pablo Villoslada, Neurólogo, Centro de Esclerosis Múltiple, Departamento de Neurología, Hospital Clínico de Barcelona, España.

Nicki Ward-Abel, Practicante Conferencista sobre EM, Birmingham City University (Universidad de la Ciudad de Birmingham), Birmingham, Reino Unido.

Pavel Zlobin, Vicepresidente, Asuntos Internacionales,

Sociedad Estatal de EM de Rusia, Rusia.

Letter from the Editor

El Consejo Editorial y yo creemos que esta edición de MS in focus es particularmente importante para nuestros lectores y que incluso estaba siendo esperada desde hace algún tiempo. En un espacio limitado, los autores expertos internacionales han presentado una imagen clara de la situación actual en términos de tratamientos farmacológicos para la EM.

Antes de escribir esta carta, revisé algunos viejos libros de texto sobre la EM como recordatorio de cuánto se ha avanzado hoy comparado a 20 años atrás. En uno de los libros, bajo el título de tratamientos empíricos, encontré lo siguiente: "(...) cuando un tratamiento es extremadamente útil, los ensayos controlados pueden ser innecesarios o muy breves". En otro libro: "Los signos y síntomas tempranos de la EM se revelan de forma relativamente rápida y completa, independientemente de cómo se manejen". El campo de la EM ha avanzado a pasos agigantados desde de que estas declaraciones se imprimieron, no solo en cuanto a nuestro conocimiento de la enfermedad, sino también a nuestra apreciación del rol que tienen los rigurosos métodos científicos en un enfoque más informado para evaluar las posibilidades farmacológicas.

Esta edición de MS in focus describe el progreso tangible mediante el que algunas personas con EM tienen ahora la posibilidad –y el desafío– de evaluar distintos medicamentos de acuerdo a sus efectos secundarios, las pautas de dosis, los riesgos y los beneficios. Lamentablemente para otros, las opciones de tratamiento todavía se ven limitadas por varios motivos, incluido el costo y la disponibilidad.

El hecho de que las opciones farmacológicas existan para algunas personas con EM significa que deben estar cada vez más informadas y actualizadas sobre la enfermedad, su manejo diario y sobre el progreso de las investigaciones. Esto ha resultado en una evolución en la relación entre el clínico, el personal de enfermería de EM y el "paciente". En la actualidad, más que nunca, una persona con EM tiene las herramientas para ser quien toma las decisiones de manera activa en lo que se refiere a elegir un tratamiento.

Tanto si usted es un profesional de la salud, una persona con EM o un miembro de su familia, esperamos que esta edición de MS in focus responda a las preguntas sobre los tratamientos farmacológicos de la EM.

Nos complacerá recibir sus comentarios.
Michele Messmer Uccelli, Editor

Contenido

Introducción a los tratamientos farmacológicos para la EM 4

Tratamiento de inmunomodulación en la EM 8

Fármacos inmunodepresores en la EM 12

Tratamientos farmacológicos para los síntomas de la EM 16

Tratamiento de una exacerbación 20

Seguridad en ensayos clínicos de nuevos tratamientos farmacológicos 21

Acceso al tratamiento en el mundo 22

Elegir un medicamento: dos puntos de vista 24

Respuestas a sus preguntas 26

Glosario 27

Por favor, tenga en cuenta: Esta edición utiliza el nombre químico formal de todos los fármacos, no el nombre de "marca" o comercial que puede ser más familiar. Estos nombres pueden variar en diferentes partes del mundo.

La siguiente edición de *MS in focus* será una actualización sobre la fatiga (este tema fue publicado anteriormente en 2003). Por favor, envíe preguntas y cartas a michele@aism.it o marcadas para la atención de Michele Messmer Uccelli, Associazione Italiana Sclerosi Multipla, Via Operai 40, Génova, Italia 16149.

Declaración editorial

El contenido de *MS in focus* está basado en conocimientos y experiencia profesionales. El Editor y los autores se empeñan en proporcionar información pertinente y actualizada al momento de la publicación. Las opiniones y puntos de vista expresados pueden no ser los puntos de vista de la MSIF. La información provista a través de *MS in focus* no pretende sustituir el consejo, las indicaciones ni las recomendaciones de un médico ni otro profesional de atención médica. Para obtener información específica y personalizada, consulte a su proveedor de atención médica. La MSIF no aprueba, avala ni recomienda productos o servicios específicos pero proporciona información para ayudar a las personas a tomar sus propias decisiones.

Introducción a los tratamientos farmacológicos para la EM

Christian Confavreux, MD, Profesor de Neurología, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Bron, Francia

Desde hace mucho tiempo, la EM es considerada una enfermedad autoinmunitaria, lo que significa que el sistema inmunitario de la persona (su sistema natural de defensa) se encuentra distorsionado a nivel funcional, de modo que ataca las propias partes de su cuerpo, en este caso, el sistema nervioso central. Por lo tanto, no sorprende que en cuanto se pudo disponer de inmunodepresores a mediados de 1960, se propugnó que éstos podían evitar las recaídas y el progreso de la EM. De hecho, pueden deprimir, con mayor o menor intensidad, el sistema inmunitario.

Durante las décadas siguientes, en algunos países, las personas con EM fueron tratadas con estos fármacos, en particular azatioprina, metotrexato y ciclofosfamida. Sin embargo, la eficacia clínica estaba lejos de ser impresionante en la mayoría de los casos, y la seguridad y tolerancia eran un tema de preocupación para muchos médicos. Aun más, la eficacia de estos tratamientos nunca pudo probarse de manera definitiva, ya que nunca han sido evaluados en ensayos controlados aleatorios bien diseñados y dirigidos.

Momentos cruciales

El primer momento crucial en el tratamiento de la EM fue en 1993 con la publicación de los resultados de un ensayo multicéntrico, aleatorio, doble-ciego, controlado por placebo de interferón beta-1b en EM recurrente-remitente (EMRR). Esto llevó a la aprobación comercial del primer medicamento con eficacia demostrada para la EMRR. En los años siguientes, el interferón beta-1a intramuscular, el acetato de glatiramer y el interferón beta-1a subcutáneo también fueron comercializados para el tratamiento de la EM. Todos ellos interfieren en el funcionamiento del sistema inmunitario de manera reversible y son los así llamados inmunomoduladores. Todavía se usan ampliamente en todo el mundo. En general se categorizan como tratamientos modificadores de la enfermedad de primera línea para la EM y están aprobados no solo para la EMRR activa, sino también –con excepción del interferón beta-1a subcutáneo– para el tratamiento de los primeros episodios neurológicos que sugieren la EM, el así llamado "síndrome clínico aislado" o SCA. También han sido aprobados para el tratamiento de la EM progresiva secundaria (EMPS) con recaídas sobreimpuestas, con la excepción del interferón beta-1a intramuscular y el acetato de glatiramer. Ninguno de ellos ha sido aprobado para la EMPS sin recaídas sobreimpuestas ni para la EM primaria progresiva (EMPP).

Inicialmente, surgió una gran controversia sobre cuál de estos tratamientos modificadores de la enfermedad de primera línea era el más eficaz. En la actualidad, luego de completar varios ensayos comparativos, el consenso general es que su eficacia es similar. El interferón beta-1a intramuscular es una posible excepción, ya que algunos expertos sospechan que tiene menor eficacia, pero con la ventaja de una administración menos frecuente (semanal en vez

Anticuerpos Neutralizantes

(De www.mstrust.org.uk, la página web de UK MS Trust)

Los anticuerpos son creados por el sistema inmunitario como parte de la respuesta a objetos extraños, tales como bacterias y virus. Los anticuerpos son proteínas que se adhieren a la superficie de la partícula invasora, ayudando al cuerpo a eliminarla.

Se sabe que algunas personas con EM desarrollan anticuerpos para los fármacos interferón beta y natalizumab. Éstos son conocidos como anticuerpos neutralizantes, ya que disminuyen la eficacia de este fármaco. A largo plazo, esto significa que las personas que reciben los interferones beta o natalizumab obtienen menos beneficios de los mismos, y pueden experimentar recaídas al igual que antes de recibir los fármacos.

Desventajas de los tratamientos autoinyectables

- se administran mediante inyección subcutánea o intramuscular
- la frecuencia de administración es alta (diaria o semanal)
- los sitios de inyección pueden sufrir reacciones adversas
- algunas personas pueden sufrir reacciones generales tales como fatiga y síndromes similares a la gripe
- son de administración continua a largo plazo
- con algunas excepciones, los agentes modificadores de enfermedad de primera línea no pueden ayudar a las personas con EM que tengan

Italian MS Society

tanto una enfermedad muy activa con recaídas y que presenten en las IRM lesiones nuevas o aumentadas en una sucesión estrecha, así como una discapacidad rápidamente acumulada.

de diaria) y una inducción limitada de anticuerpos neutralizantes (ver abajo, izquierda) en el individuo que recibe el fármaco.

En general, los tratamientos modificadores de la enfermedad de primera línea disminuyen el porcentaje de recaída en un 30 por ciento y la actividad en la resonancia magnética (IRM), según lo muestra la aparición de lesiones cerebrales nuevas o en aumento, en un 60 por ciento. Su efecto en la acumulación de discapacidades irreversibles y en la atrofia cerebral progresiva, a largo plazo, es cuestionable. Más bien, su tolerancia y aceptabilidad están lejos de ser ideales por muchas razones, según se describe en el cuadro arriba.

El segundo momento crucial en el desarrollo de tratamientos modificadores de la enfermedad para la EM fue en el 2006, con la publicación de los resultados de dos ensayos fundamentales que utilizaban el anticuerpo monoclonal llamado natalizumab. El tercer momento crucial ocurrió en 2010, cuando se pudo disponer del primer medicamento oral para la EM. Los detalles de estos dos tratamientos son provistos en el artículo sobre inmunomoduladores, en las páginas 8 a 11.

Un radiólogo y un neurólogo observan una IRM para determinar si existen lesiones cerebrales nuevas.

En el correr de los años se han probado varios fármacos en el contexto de la investigación clínica para evaluar su asistencia en el alivio de los síntomas de la EM tales como fatiga, dolor y problemas cognitivos. En general, los resultados no son demasiado impresionantes, pero se ha logrado algún progreso en los últimos años. Por más detalles sobre el tratamiento de los síntomas de la EM, por favor refiérase a las páginas 16 a 19.

Guía principal: ¿Cómo utilizar los tratamientos disponibles?

En la ausencia de cualquier cura definitiva y mientras se aprueban nuevos tratamientos, la decisión de tratarse o no, y de cómo tratarse, se vuelve cada vez más compleja. La decisión de tratamiento deberá involucrar varias consideraciones:

- La EM en general no es una enfermedad con riesgo vital. En general, afecta a las personas entre los 20 y 30 años. Cualquier intervención terapéutica deberá, por lo tanto, proteger a la persona con EM de complicaciones a mediano y largo plazo, por lo que los médicos deben tratar pero no causar daño.

● Tanto el curso general como la prognosis de la EM son altamente variables entre los individuos, con un abanico que cubre desde casos muy benignos, incluso asintomáticos, hasta casos fulminantes. No existe en la actualidad un indicador fiable y preciso del pronóstico para una persona, en particular al inicio de la enfermedad.

● Los medicamentos aprobados en la actualidad han demostrado eficacia para evitar que ocurran recaídas. En contraste, su eficacia para evitar la acumulación a largo plazo de discapacidades no es evidente. Esta eficacia disociada coincide con las observaciones realizadas del desarrollo natural de la enfermedad: las recaídas solo tienen un efecto marginal en la acumulación a largo plazo de discapacidades. Por lo tanto, las recaídas, más que la progresión, son indicativos para el tratamiento con los fármacos disponibles en la actualidad para la EM.

● Existe una clara relación entre el beneficio y el riesgo de estos fármacos: cuánto más eficaces, mayor su toxicidad. De acuerdo al consenso general entre los expertos de EM, la primera línea se compone de tratamientos con eficacia limitada en la actividad de la enfermedad, virtualmente ineficaces en la progresión, pero excelentes en cuanto a su inocuidad a largo plazo.

Este es el caso del interferón y el acetato de glatiramer. La azatioprina y el metotrexato son agregados a esta lista por muchos médicos, aunque no han sido oficialmente aprobados para la EM por los motivos arriba mencionados. Todavía se usan en base a la experiencia clínica.

La segunda línea está compuesta por tratamientos con una clara eficacia en la actividad de la enfermedad, una posible aunque no demostrada eficacia en la progresión, una buena tolerancia relativa a la infusión, pero con un perfil de seguridad preocupante. El natalizumab es uno de éstos, con su riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva inducida (LMP, ver página 11 por más información).

La tercera línea se compone de tratamientos con un perfil de eficacia posiblemente similar al natalizumab, pero una tolerancia menos satisfactoria y un abanico de riesgos mayor. Este es el caso la mitoxantrona y la ciclofosfamida.

● Una recomendación general en la EM es no usar medicamentos en combinación, ya que no se cuenta actualmente con evidencias firmes sobre la seguridad y eficacia de las combinaciones: se aboga por lo tanto por la monoterapia (un fármaco por vez). Esta actitud contradice lo que prevalece en otros trastornos autoinmunitarios crónicos, transplantes, infecciones y tumores malignos.

● Cuanto menos activa la enfermedad, mayores serán las consideraciones circunstanciales que influencien el proceso de toma de decisiones. Entre éstos se encuentran: el deseo de embarazo, la aceptabilidad del tratamiento continuo, las inyecciones frecuentes, los efectos secundarios mal tolerados y las preferencias del médico y de la persona con EM.

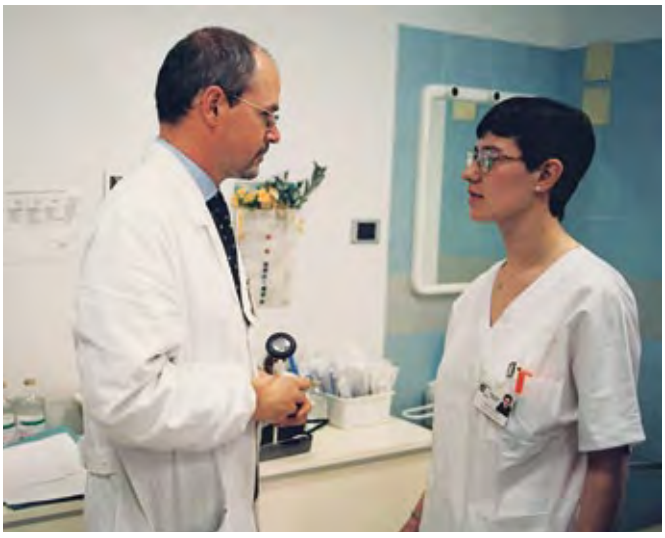
Criterios para la toma de decisiones

Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, varios criterios objetivos guiarán al médico en su decisión. La mayoría se toman considerando de las recomendaciones oficiales establecidas por varias autoridades sanitarias:

Actividad de la enfermedad: La intervención terapéutica se personaliza de acuerdo a la enfermedad del individuo. Cuando han ocurrido una o más recaídas en el último año, o dos o más recaídas en los últimos dos años, en general se consideran los tratamientos de primera línea. Para casos con una mayor actividad de la enfermedad, en general se prefiere el natalizumab. Para casos más agresivos de EM, es posible que se proponga la mitoxantrona, aunque la tendencia es utilizar primero el natalizumab y reservar la mitoxantrona para personas que no toleran el natalizumab.

Curso de la enfermedad: Todos los tratamientos reconocidos en la actualidad para la EM son recomendados para las fases recurrentes-remitentes de la enfermedad, la mayoría para síndromes clínicos aislados; algunos para la fase secundaria progresiva con recaídas sobreimpuestas, pero ninguno para la fase primaria progresiva.

Duración de la enfermedad: El candidato típico para el tratamiento es una persona con EMRR activa. Sin embargo, gracias a los resultados obtenidos en estudios fundamentales, existe una tendencia en algunos países a tratar a las personas con EM a partir



Italian MS Society

Un neurólogo y una enfermera de EM analizan las opciones de tratamiento para una persona con EM.

de su primer episodio clínico. Esta actitud es incluso más sólida cuando la persona se encuentra en alto riesgo de sufrir recaídas adicionales, según se anticipe en una IRM altamente indicativa. De hecho, parece razonable tratar de manera temprana un proceso que, por su naturaleza, es crónico y progresivo.

Por otra parte, existe una importante proporción de casos para los que se ha prescrito un tratamiento o una secuencia de tratamientos, la enfermedad se ha vuelto menos activa, o por el contrario, se ha convertido en una progresión secundaria, y al mismo tiempo la persona con EM ya no encuentra que el tratamiento sea aceptable. Estos casos son en los que se abandona el tratamiento, al menos de manera transitoria.

Historia de tratamiento: La opción de medicación para personas que no han sido tratadas antes se basa esencialmente en las indicaciones arriba mencionadas. Sin embargo, la situación es más compleja cuando ya se han administrado tratamientos anteriormente. Esquemáticamente, cuando el tratamiento es eficaz para controlar la actividad de la enfermedad pero es poco tolerado, por lógica se propone cambiar a un tratamiento en la misma "línea" de eficacia. Cuando el tratamiento es ineficaz, se propone una estrategia de escalamiento, por ejemplo, pasar de interferón a natalizumab, teniendo en cuenta que el tratamiento escalonado también significa riesgo escalonado. Por el contrario, en casos con una enfermedad muy activa, se podrá considerar una estrategia inversa de inducción de remisión seguida por un tratamiento de mantenimiento. Esto es obligatorio cuando se utilizan fármacos tales como la mitoxantrona, y en alguna medida, la ciclofosfamida, ya que no pueden excederse las dosis acumulativas máximas. Pero esta estrategia también podría contemplarse después de una respuesta clara y prolongada a un fármaco como el natalizumab.

Mirar hacia el futuro

Como puede verse, existe un gran caudal de datos basados en pruebas que pueden informar sobre las opciones entre los medicamentos disponibles en la actualidad. Los últimos años marcarán un hito en la historia del tratamiento de la EM con un marcado aumento en la eficacia del control de las recaídas clínicas.

Sin embargo, esto se ha logrado al alto costo de un aumento en la toxicidad, y todavía no se han hechos progresos en un mejor equilibrio entre la eficacia y la seguridad. Además, el tratamiento de la progresión clínica todavía es la principal necesidad incumplida en la EM. Esta es la "nueva frontera" en el tratamiento de la EM.

Además de estos desafíos, también enfrentamos un aumento en la diversidad de tratamientos de la EM con la llegada al mercado de muchos fármacos prometedores, cada uno con sus propias especificidades en lo que refiere a eficacia, seguridad, tolerancia, conveniencia y vía de administración. Esto ya es el caso del fingolimod, un agente inmunodepresor oral que ha obtenido la licencia de uso en algunos países en el 2010 (ver página 11).

En cualquier caso, los nuevos medicamentos que pronto estarán disponibles para la EM no pretenden reemplazar a aquellos disponibles en la actualidad. De hecho, no se debería alentar a las personas que se encuentran estables con su tratamiento actual a cambiar a un fármaco nuevo. Un cambio de tratamiento depende de muchos aspectos que deben tomarse en consideración, incluidos los beneficios, riesgos y problemas de estilo de vida, por ejemplo.

La disponibilidad de más opciones de tratamiento para la EM resultará en una mayor complejidad en la toma de decisiones. El tratamiento de la EM es sin duda un área de rápida evolución, pero también de mejoras rápidas.

Tratamiento de inmunomodulación en la EM

Michael Hutchinson, Neurólogo Consultante, Profesor del Hospital Universitario St. Vincent's y Newman Clinical Research (Investigaciones Clínicas Newman), Colegio Universitario de Dublín, Irlanda

El sistema inmunitario y la EM

Desde 1993, la comunidad de EM ha visto el advenimiento de una sucesión de nuevos tratamientos llamados tratamientos inmunomoduladores o IMT (por su sigla en inglés) (también conocidos como tratamientos modificadores de la enfermedad o DMT, por su sigla en inglés), dirigidos a evitar la discapacidad causada por esta enfermedad. La EM es considerada una enfermedad autoinmunitaria, lo que significa que es un trastorno de los mecanismos inmunitarios normales que involucran los anticuerpos y glóbulos blancos B y T, resultando en un ataque a algunos componentes de la mielina o a las células productoras de mielina, los oligodendrocitos. Los IMT afectan la trayectoria en el proceso de enfermedad inflamatoria de la EM, con la esperanza de limitar las lesiones al cerebro y la médula espinal.

Aunque las causas exactas de la EM son desconocidas, el creciente éxito de los IMT en la modificación de la gravedad de la enfermedad ha reafirmado el concepto de que el trastorno del sistema inmunitario es la base de la EM. La lesión inflamatoria afecta la mielina o a los oligodendrocitos resulta en áreas focales de desmielinización llamadas placas o lesiones. Los ataques de desmielinización pueden producir síntomas y signos de daños llamados recaídas, cuando la placa se encuentra en un área estratégica del sistema nervioso central (SNC). Estas recaídas clínicas, que pueden presentarse como síntomas incluidas la visión doble, pérdida de sensibilidad, falta de equilibrio o debilidad, en general se recuperan de manera espontánea en semanas o meses. Las recaídas repetidas caracterizan la forma más común de la EM, la EM remitente-recurrente (EMRR). Aunque la recuperación inicial de las deficiencias neurológicas en general es buena, los ataques repetidos lesionan las fibras nerviosas lo que puede causar una discapacidad persistente. La eventual pérdida de fibras nerviosas resulta en la forma secundaria progresiva de la EM (EMSP). En casi el 15 por ciento de las personas con EM, la enfermedad se presenta con un curso de progresión lenta sin recaídas significativas, llamada EM primaria progresiva (EMPP).

Los ataques inflamatorios también pueden ocurrir en "áreas silenciosas" del cerebro. Se estima que por cada ataque resultante en una placa que causa síntomas, existen de 8 a 10 lesiones al cerebro en áreas silenciosas que solo pueden ser visualizadas mediante estudios de IMR.

La meta del tratamiento con IMT

La meta básica del IMT es limitar el trastorno del sistema inmunitario y así suprimir los ataques inflamatorios que causan lesiones en la mielina del SNC. Al evitar los ataques –tanto las recaídas sintomáticas como las placas silenciosas– el objetivo

Fármacos inmunomoduladores para la EM

Generic name	Dose	Administration
interferón–beta-1b	8 millones de unidades internacionales	inyección subcutánea, día por medio
interferón–beta-1a	30 microgramos	inyección intramuscular, semanal
interferón–beta-1a	22 microgramos o 44 microgramos	inyección subcutánea, tres veces por semana
acetato de glatiramer	20 miligramos	inyección subcutánea, diariaily
natalizumab	300 miligramos	infusión intravenosa, cada cuatro semanas
fingolimod	0.5 miligramos	comprimido, oral, diario

es evitar, o al menos retardar, la acumulación de discapacidades y el comienzo de la EMSP. En la actualidad no se cuentan con tratamientos eficaces para la EMSP, por lo que es importante reducir la fase inflamatoria inicial de la EMRR.

¿Qué son los IMT?

Los IMT que se prescriben más comúnmente (ver la tabla debajo, izquierda) son los interferones y el acetato de glatiramer, seguido por el natalizumab. En los últimos cinco años, varios tratamientos han mostrado que los nuevos tratamientos orales tales como el fingolimod son eficaces en la EMRR. Los fármacos que se encuentran actualmente bajo estudio y que podrían ponerse a disposición en el correr de los próximos cinco años, incluyen fumarato, alemtuzumab, daclizumab, laquinimod, rituximab y ocrelizumab. Existe un programa mundial muy activo para el desarrollo de fármacos para la EMRR que refleja tanto una mayor comprensión de la EM como la necesidad de abordar la considerable carga de esta enfermedad.

IMT de primera línea

Éstos incluyen el interferón beta-1b, interferón beta-1a y el acetato de glatiramer. Estos fármacos, disponibles desde hace unos 15 años, han demostrado en ensayos controlados y aleatorios (RCT, por sus siglas en inglés) la reducción de los porcentajes de recaída en aproximadamente un 30 por ciento, y en la mayoría, un retardo en la progresión de la discapacidad a corto plazo. Sus efectos son modestos, pero esto es compensado por las evidencias de su inocuidad a largo plazo. Ha habido una cantidad de estudios comparativos que sugieren que los interferones beta con mayor frecuencia de administración pueden ser más eficaces en la reducción de recaídas que aquellos con una administración menos frecuente. Otros estudios que comparan el glatiramer con los interferones beta han mostrado una eficacia similar.

¿Cómo decidir con qué IMT empezar?

Si un neurólogo sugiere el uso de un IMT de primera línea a una persona con EM, en general se propondrá una discusión completa e informada entre el doctor y la persona, y en algunos países, con el personal de enfermería de EM. Es importante que la persona con EM comprenda que el tratamiento es preventivo, que existen efectos secundarios y que el tratamiento no lo hará sentirse mejor ni que reducirá los síntomas ni la discapacidad generada por recaídas anteriores.

Lo ideal es que se le entregue a la persona con EM un paquete de información, detalles de páginas Internet útiles y la información de contacto de su sociedad de EM nacional, si existiera una en su país, y que después de la discusión inicial, regrese en una o dos semanas. Entonces deberán discutirse las preferencias de la persona con EM, la frecuencia de inyección y los efectos secundarios. El neurólogo puede, en base a su evaluación de la gravedad de la enfermedad, defender el uso de un tipo de IMT en particular, pero la decisión deberá ser acordada, siendo primordial la preferencia de la persona con EM.

Las personas que atraviesan este proceso "ideal" tienden a adherir al tratamiento, lo que es un aspecto importante del mismo. La adherencia puede ser difícil cuando un tratamiento requiere inyecciones de manera regular, tiene efectos secundarios, o cuando lo persona con EM no experimenta ninguna mejoría en sus síntomas, por ejemplo, la fatiga. En estos casos, el apoyo del neurólogo, del personal de enfermería de EM y de otros recursos, tales como programas de apoyo patrocinados por compañías farmacéuticas, pueden ser de ayuda para alentar su adherencia al tratamiento.

Efectos secundarios

Síntomas similares a los de la gripe. Un problema común con todos los interferones beta es la persistencia de síntomas similares a la gripe 12 a 24 horas después de la inyección. Muchos experimentan que estos síntomas disminuyen después de las 4 a 6 semanas de inyecciones, pero en algunos casos continúan y no pueden ser controlados con paracetamol. Este grupo de personas puede optar pasar ya sea al acetato de glatiramer, o si tienen que inyectarse con frecuencia, pueden decidir reducirlas a una inyección por semana (interferón beta-1a). También puede intentarse una dosis escalonada.

Cambios de humor. La depresión es común en la EM y existen evidencias de que puede empeorar con interferones beta. Si esto ocurre, el tratamiento con antidepresivos puede ayudar. De manera alternativa puede sugerirse cambiar al acetato de glatiramer.

Reacciones en el sitio de la inyección. Este es un problema común. La técnica de inyección debe ser discutida con una enfermera o enfermero de MS si es posible. Cambiar a otro tratamiento puede reducir los efectos secundarios, pero debe analizarse con el personal de enfermería y el neurólogo.

Alteración en los análisis de sangre. El análisis regular de la función hepática y del recuento de glóbulos blancos puede mostrar algunas anomalías menores en la mayoría de las personas que reciben interferones beta, y esto no tiene mayores consecuencias. Cambios mayores en las enzimas o una reducción marcada en el recuento de glóbulos blancos pueden llevar a detener la medicación por un mes y volver a comenzar con una dosis inferior. En algunas ocasiones, el tratamiento debe cambiarse debido a las anomalías persistentes de los análisis de sangre.

Cuando las recaídas continúan en los tratamientos de primera línea

La IMT de primera línea no detiene todas las recaídas, y una recaída ocasional, sin otra evidencia de que la enfermedad esté empeorando, puede no ser una indicación para cambiar el tratamiento. Sin embargo, las recaídas pueden indicar la necesidad de usar un tratamiento más eficaz. Es posible que se tome esta decisión cuando también existen evidencias de un aumento de discapacidad desde la última evaluación y si la IRM muestra un aumento de lesiones desde el último estudio. Una explicación puede ser los anticuerpos neutralizantes (ver página 4) que contraatacan la eficacia del tratamiento: esto puede evaluarse mediante un análisis de sangre.

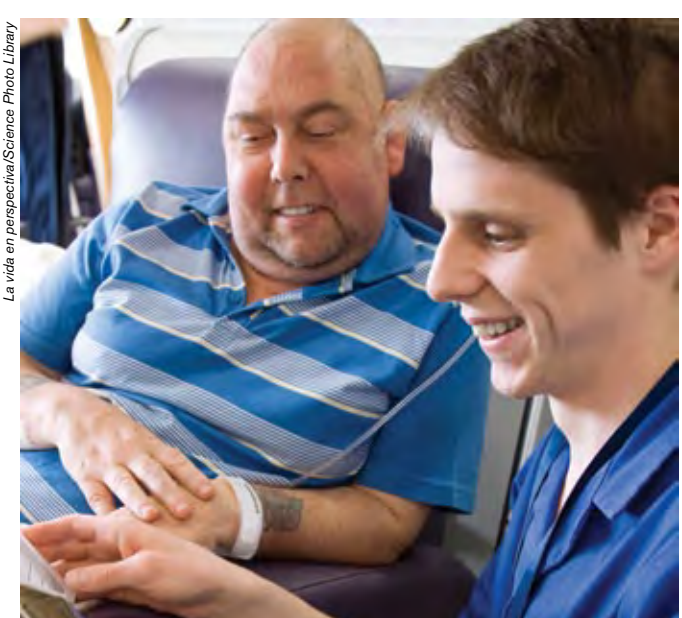
Con la disponibilidad de tratamientos más eficaces en el correr de la última década, se reconoce cada vez más que los neurólogos deben ser más activos al evaluar la respuesta de la persona con EM a los IMT de primera línea, para tratar al 20 - 30 por ciento de las personas con EM que tienen una enfermedad más activa. Cuando no se trata a las personas con una EM altamente activa mediante el uso de tratamientos más eficaces, el SNC seguirá sufriendo lesiones y acumulando discapacidades.

Tratamientos de segunda línea

Natalizumab es la primera opción de tratamiento para las personas que no logran una remisión adecuada de la enfermedad con los IMT de primera línea. En los ensayos fundamentales, controlados y aleatorios de natalizumab y en los estudios de observación posteriores a la comercialización, los porcentajes de reducción de recaídas se sitúan en el 66 a 75 por ciento, y la disminución de la progresión de la discapacidad se encuentra en un 42 por ciento en el correr de dos años. Se administra cada cuatro semanas mediante infusión intravenosa, en general con una unidad de infusión hospitalaria ambulatoria.

Modo de acción: el natalizumab posee un modo de acción específico y fue el primer tratamiento diseñado particularmente para bloquear parte de la trayectoria inflamatoria en la EM. El natalizumab bloquea la molécula integrina a4b1 y previene así que la célula ingrese en el tejido cerebral.
Directrices: el natalizumab es adecuada para personas con EM que no responden a un curso completo y adecuado de interferón beta, o personas con EM remitente-recurrente con evolución rápida y grave.
Efectos secundarios: el natalizumab es en general bien tolerado. Aproximadamente una de cada 25 personas que reciben este fármaco desarrollan una alergia y el mismo debe suspenderse de manera indefinida.

Efectos adversos: De lejos, lo que más preocupa del natalizumab es el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP es una infección oportunista del cerebro causada por el virus JC que ataca el SNC en personas inmunodeprimidas, lo que resulta en una extensa desmielinización. Es una enfermedad gravemente discapacitante y con riesgo vital. La proporción general de LMP en personas tratadas con natalizumab es 1/1000, pero en el tercer



La vida en perspectiva/Science Photo Library

año de tratamiento el mismo asciende a 1/500 y parece disminuir posteriormente. Los factores de riesgo de la LMP con natalizumab incluyen la duración del tratamiento, tratamientos inmunodepresores previos y exposición preexistente al virus JC. Se está planificando realizar pruebas a todos aquellos que consideran el natalizumab (y a aquellos que ya lo reciben) por anticuerpos de JC mediante el uso de un análisis de sangre sumamente sensible. Es probable que las personas tratadas con natalizumab que no han tenido exposiciones anteriores a medicamentos inmunodepresores y que obtienen resultados negativos para el virus JC tengan un bajo riesgo a LMP.

Control clínico: Para detectar la LMP tan pronto como sea posible, las personas que reciben el fármaco son monitoreadas antes de cada infusión en lo que refiere a nuevos síntomas. Si existe cualquier causa de preocupación, no se le administra la infusión a la persona, la que es vista por un neurólogo. De ser necesario, se realiza una IRM y si se requiriera, un estudio de líquido cefalorraquídeo en busca del ADN del virus JC. Las personas que reciben natalizumab cuentan con estudios de IRM anuales para utilizar como punto de partida en comparaciones futuras.

El fingolimod es el primer tratamiento oral aprobado para la EMRR. Es un inmunomodulador que bloquea la capacidad de los linfocitos para abandonar los folículos linfáticos, causando una redistribución de linfocitos. Se considera que esto reduce la infiltración de los linfocitos patógenos al SNC. En los ensayos, el fingolimod ha reducido los porcentajes de recaídas en un 54% y la progresión de discapacidades en un 30% en el curso de 24 meses, y ha mostrado una eficacia superior al interferón beta-1a mediante una reducción de recaídas del 50% en el curso de 12 meses.

Directrices: Las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos para el fingolimod son similares a las del natalizumab por lo que en Europa el fingolimod es un tratamiento de segunda línea. En EE. UU., el fingolimod ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos sin estipulación de ser un tratamiento de segunda línea y por lo tanto, puede utilizarse como tratamiento de primera línea para la EMRR. La experiencia en el uso de fingolimod fuera de los ensayos clínicos es limitada. Solo mediante la observación de un número significativo de personas en el correr de los años será posible evaluar la seguridad de este medicamento.

Efectos secundarios: Los efectos secundarios más comunes son infecciones virales de influenza, dolores de cabeza, diarrea y aumento de las encimas hepáticas. Otros efectos secundarios son infección de virus de herpes (zóster), edema macular, leucopenia, frecuencia cardiaca baja, ritmo cardiaco irregular, bronquitis y gastroenteritis.

Algunos tratamientos que podrían estar disponibles en los próximos años:

El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal, una proteína específica que se adhiere a los receptores de la superficie celular de los linfocitos y monocitos llamados receptores de CD52 y que causa la muerte de estas células. La administración pulsada causa una reducción drástica y prolongada de linfocitos T y la modulación del repertorio de linfocito. En la actualidad se está realizando un ensayo controlado aleatorio fase 3 (ECA) pero ha sido utilizado en una lista de pacientes designados en personas con EMRR altamente activa. "Una lista de pacientes designados" refiere a un procedimiento en el que un neurólogo, cuyo hospital ha obtenido la aprobación ética, puede solicitar que un medicamento se ponga a disposición de un único paciente en circunstancias excepcionales, en particular vinculadas a un agravamiento rápido.

El dimetilfumarato es un tratamiento oral que se encuentra en ECA fase 3. Tiene un modo de acción nuevo y cuenta con un excelente registro de inocuidad.

El daclizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado; es decir, una proteína específica que afecta a un receptor llamado subunidad α(CD25) del receptor humano de alta afinidad interleucina-2. Esto resulta en un cambio en el estado inmunitario, similar al que ocurre durante el embarazo normal, que reduce la inflamación en la EMRR. El daclizulmab se encuentra actualmente bajo estudio en un ECA fase 3.

Conclusión

Se ha logrado una notable ampliación tanto en la variedad como la eficacia de fármacos para la fase inflamatoria de la EMRR. Lo que falta es un fármaco que aumente la remielinización, o un agente neuroprotector que disminuya la degeneración de axones para las formas progresivas de la EM. Este último defecto en el arsenal terapéutico debe ser abordado con urgencia.

Fármacos inmunosupresores en la EM

Mauricio F. Farez, MD, MPH, y Jorge Correale, MD, Departamento de Neurología, Instituto de Investigaciones Neurológicas "Dr Raúl Carrera" (FLENI), Buenos Aires, Argentina

Introducción

Los inmunodepresores o fármacos inmunosupresores son un grupo de fármacos caracterizados por su capacidad de inhibir ampliamente la división celular, deteniendo los componentes de la multiplicación del ADN o maquinaria de reparación, haciendo que las células sean incapaces de dividirse a una frecuencia normal. Los inmunodepresores se centran particularmente en el sistema inmunitario, en especial cuando las células están activadas. El hecho de que los inmunodepresores no discriminen entre las células de los distintos sistemas del cuerpo explica no solo sus efectos terapéuticos, sino también la amplia gama de efectos adversos que tienen.

Opciones de pautas terapéuticas

Como las inmunoterapias actuales no son completamente eficaces en todas las personas y la EM es una enfermedad muy heterogénea, el desafío es identificar el tratamiento más eficaz para cada individuo. En este marco de acción, los inmunodepresores pueden ser administrados mediante el uso de dos pautas terapéuticas muy diferentes: inducción o escalamiento.

El enfoque más agresivo es el tratamiento de inducción, en el que se administran potentes fármacos inmunodepresores desde el inicio de la enfermedad con el fin de controlar los procesos inflamatorios de manera temprana de modo de evitar los daños estructurales posteriores y posiblemente retrasar la progresión. En general, los inmunodepresores se administran durante un período corto hasta que la actividad de la enfermedad se encuentre bajo control, luego se reemplazan por agentes inmunomoduladores, limitando así la exposición al fármaco y en consecuencia, los posibles efectos secundarios graves. Esta estrategia se reserva para personas con una enfermedad muy activa y agresiva desde sus inicios, lo que justifica los riesgos potenciales. Los estudios que utilizan mitoxantrona, seguidos por un tratamiento de mantenimiento con interferón beta o acetato de glatiramer han sido prometedores, y han proporcionado un control superior de la enfermedad en comparación con la monoterapia de fármacos inmunomoduladores.

En la terapia de escalamiento, el tratamiento inicial se selecciona entre fármacos con un índice de riesgo/beneficio más favorable, cambiando o agregando luego fármacos con un mayor beneficio esperado pero una mayor toxicidad, según se requiera. El problema clave con la terapia de escalamiento radica en establecer un criterio claro para el fracaso del tratamiento y en consecuencia, escoger el momento oportuno para cambiar a un tratamiento alternativo.

La terapia de escalonamiento es un concepto bien establecido en otros trastornos autoinmunitarios, tales como la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatori intestinal. Para la EM, un enfoque de escalamiento razonable sería comenzar con interferón beta o acetato de glatiramer como tratamiento de primera línea, continuar con fármacos inmunodepresores de segunda línea y natalizumab, luego usar un tratamiento combinado de tercera línea, y por último, alternativas inmunodepresoras (transplante de médula ósea autólogo y altas dosis de ciclofosfamida).

La potencial ventaja de este enfoque es abordar disfunciones inmunitarias diferentes, en particular en los tratamientos combinados. Además, los regímenes combinados podrían permitir el uso de dosis más bajas de inmunodepresores, disminuyendo el riesgo a efectos secundarios. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los tratamientos combinados no han sido probados rigurosamente en contextos de ensayos clínicos para poder identificar cuál es el más apropiado. Los ensayos combinados publicados deben interpretarse con cautela.

Independientemente de la pauta terapéutica seleccionada, todas las personas con EM deben ser monitoreadas rigurosamente en cuanto a efectos adversos graves, se deberá evitar el embarazo y se deberá ofrecer a las personas en edad de procrear la preservación criogénica de esperma y óvulos debido al alto riesgo de infertilidad al tratarlas con medicamentos basados en quimioterapia.

A continuación se aborda cada uno de los medicamentos inmunodepresores más importantes:

La azatioprina (AZA) es un profármaco, lo que significa que es un fármaco administrado de modo inactivo o significativamente menos activo, que es activado por la metabolización en el cuerpo. A través del metabolismo, es dividido en dos compuestos inmunodepresores que alteran la síntesis del ADN, lo que afecta primariamente los linfocitos, las células que juegan un rol central en la inmunidad citotóxica.

Ha sido utilizada ampliamente en receptores de transplante de órganos, así como en otras enfermedades autoinmunitarias. En el caso de la EM, la AZA ha mostrado un efecto modesto para disminuir tanto la progresión de la enfermedad como la frecuencia de recaídas.

Además, el fármaco ha sido probado en estudios menores de tratamientos combinados junto a diferentes interferones, presentando resultados clínicos y radiológicos modestos. AZA se administra a una dosis de 2 – 3 mg por kg por día, como mantenimiento para personas con EM que tienen altas frecuencias de recaídas y que de otra forma requerirían prolongados tratamientos con esteroides.

Los efectos adversos más comunes informados son problemas gastrointestinales, toxicidad hepática y leucopenia, o disminución en el recuento de glóbulos blancos, y pueden ser evitados con monitoración y ajuste de la medicación. La AZA presenta un potencial problema vinculado a un aumento del riesgo de Linfoma de Hodgkin y cáncer de piel con el uso prolongado (más de 10 años o una dosis acumulativa de más de 600 g).

La ciclofosfamida se utiliza ampliamente para el tratamiento del cáncer así como para otras enfermedades autoinmunitarias tales como el lupus eritematoso sistémico. Genera divisiones en el ADN que afectan principalmente las células que se expanden rápidamente, tales como los linfocitos, y también muestra ser capaz de modular o disparar cambios en el sistema inmunitario.

La ciclofosfamida fue probada por primera vez en 1966 y desde entonces ha sido usada en diferentes pautas de tratamiento con resultados contradictorios. Sin embargo, todavía se mantiene como una opción para algunas personas particulares con EM. Una de las pautas terapéuticas más aplicadas consiste de infusiones intravenosas mensuales a dosis entre 500 y 1.500 mg por m^2 de superficie corporal. Los niveles pueden ser modificados en 100 a 200 mg hasta que el conteo de glóbulos blancos se estabilice entre 2.000 y 2.500 glóbulos por mm^3 o a cifras disminuidas aceptables. La duración óptima del tratamiento no ha sido determinada, pero en la mayoría de las pautas terapéuticas tiene una duración de dos a tres años.

Los efectos secundarios pueden incluir molestias gastrointestinales menores que incluyen náuseas y vómitos, así como efectos más graves tales como leucopenia, cistitis hemorrágica, miocarditis, infertilidad y pérdida de cabello. Se ha informado un mayor riesgo de leucemia secundaria en personas tratadas con ciclofosfamida para otros cánceres.

El mayor riesgo a malignidad parece depender de la dosis total y debe prestarse atención cuando la dosis acumulativa supera los 80 a 100 g. Las personas con EM que reciben ciclofosfamida deben ser monitoreadas por linfopenia o niveles anormalmente bajos de linfocitos en la sangre, y cualquier signo de infección. La toxicidad a la vejiga puede evitarse con una extensa hidratación.

En general, no se ha probado un efecto significativo sobre la progresión de la EM, y el fármaco se reserva para personas con una progresión de la enfermedad en un período relativamente corto y con recurrencias clínicas y radiológicas frecuentes, que no toleran o responden bien a otros medicamentos inmunodepresores menos tóxicos.

El metotrexato (MTX) es un fármaco que interfiere con la síntesis del ADN mediante la inhibición de una enzima llamada dihidrofolato reductasa. Actúa principalmente reduciendo los linfocitos, pero también ha mostrado algunos efectos inmunomoduladores tales como la inhibición de la quimiocina y de la secreción citocina.

El MTX es utilizado ampliamente en otras enfermedades inmunitarias tales como artritis reumatoide y psoriasis. El MTX fue probado en un ensayo con personas con EM progresiva primaria y secundaria, usando dosis orales semanales de 7,5 mg, y solamente demostró una disminución de la frecuencia de progresión de discapacidades funcionales de los miembros superiores, sin influencia significativa en otras medidas clínicas. El MTX también ha sido probado en combinación con otros medicamentos tales como el interferón beta y la metilprednisolona con resultados prometedores, pero los resultados esperan ser confirmados por estudios más extensos.

Al administrarse de forma oral con una dosis semanal de 7,5 mg, las reacciones adversas leves pueden incluir molestias gastrointestinales, náuseas, dolores de cabeza, sofoco, fatiga y pérdida de cabello. La toxicidad hepática es un posible efecto adverso mayor aunque los trastornos sanguíneos son poco comunes con esta dosis de MTX, y el probable riesgo de cáncer no se ha presentado en series mayores utilizando dosis similares para otras enfermedades. Los suplementos de ácido fólico pueden reducir los posibles efectos secundarios.

La mitoxantrona es un fármaco que ha sido ampliamente utilizado para tratar cáncer de mama y próstata así como linfoma y leucemia. Bloquea una enzima llamada topoisomerasa-II, alterando así la síntesis y reparación del ADN. También disminuye la secreción de anticuerpos por linfocitos B, inhibe la migración de monocitos y linfocitos y disminuye la secreción citosina proinflamatoria.

Es el único fármaco de este grupo aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por su sigla en inglés) en EE. UU. para tratar a personas con EM recurrente-remitente (EMRR) que sufren de recaídas frecuentes o remisiones incompletas, o para personas con EM progresiva secundaria (EMPS) con una progresión rápida.

La mitoxantrona ha sido estudiada en dos ensayos utilizando diferentes pautas terapéuticas: un protocolo aprobado por la FDA utiliza una infusión de 12 mg por m^2 de superficie corporal cada tres meses, y otro administra mitoxantrona a dosis de 20 mg, junto con metilprednisolona mensualmente durante seis meses. Los datos de estos ensayos indican que la mitoxantrona puede representar una opción de tratamiento para personas que experimentan respuestas inferiores a óptimas al interferón beta o al acetato de glatiramer, así como en personas con EMPS con una discapacidad creciente.

A diferencia de la ciclofosfamida, por lo general no se ajusta la dosis, y deben monitorearse con cuidado el recuento de glóbulos blancos en cuanto al desarrollo de leucopenia que puede iniciarse habitualmente 7 a 10 días después de la infusión. Otros efectos adversos incluyen amenorrea transitoria (ausencia del periodo menstrual), náuseas, vómitos y pérdida de cabello. Los efectos adversos más graves son la cardiotoxicidad

y el riesgo a leucemia. Se han observado miocardiopatías congestivas en dosis acumulativas superiores a 140 mg/m² en general después de 1 a 2 años de tratamiento. Las personas bajo este tratamiento deben ser monitoreadas con ecografía al inicio del tratamiento y antes de cada infusión. El tratamiento debe ser discontinuado si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI: la fracción de sangre bombeada hacia el exterior del ventrículo izquierdo con cada latido del corazón) baja en un 10 por ciento, o si la FEVI se encuentra por debajo del 50 por ciento en exámenes de repetición.

El riesgo a una leucemia aguda vinculada al tratamiento se ha estimado en 0,7 a 6,7 por 1000. Como no existen pruebas para identificar a las personas susceptibles antes del tratamiento, todas las personas con EM que reciben este medicamento deben ser monitoreadas mediante análisis de sangre durante el seguimiento y hasta cinco años después de finalizar el tratamiento. Además, las personas tratadas con mitoxantrona tienen un mayor riesgo a la LMP (ver página 11) si se tratan subsiguientemente con natalizumab.

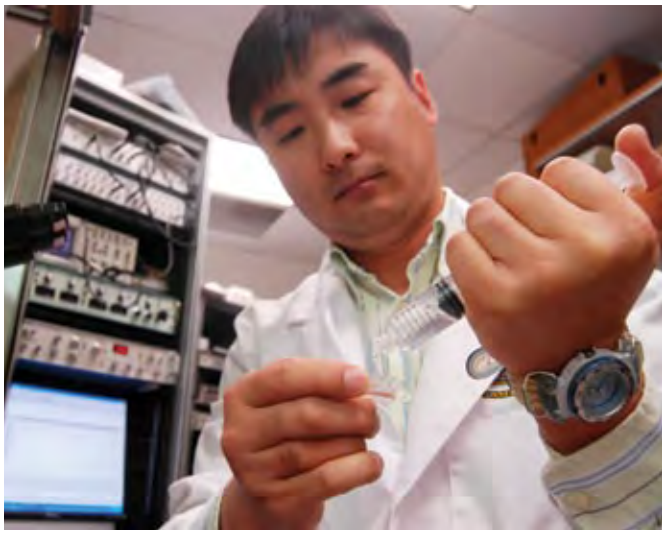
Conclusiones

Los inmunodepresores son útiles en algunos casos y mediante el uso de enfoques terapéuticos específicos, en particular cuando el control de la enfermedad es insuficiente con medicamentos inmunomoduladores o como terapia de inducción, debido a que los episodios inflamatorios tempranos parecen tener una correlación con las discapacidades posteriores.

La aprobación de la mitoxantrona para tratar la EMSP rápidamente progresiva o la EMRR con alta frecuencia de recaídas, o los casos que presentan una respuesta insuficiente son una prueba del potencial de estos fármacos. Sin embargo, los inmunodepresores también son los que presentan mayores inconvenientes lo que limita su uso clínico, en particular su perfil de efectos adversos graves y la falta de evidencia clínica de ensayos prolongados de cohortes. Se ha informado sobre los riesgos a desarrollar cáncer, en particular leucemia y linfoma, así como infecciones de riesgo de vida, pero no se ha abordado de manera profunda. En el caso de la mitoxantrona, la cardiotoxicidad representa otra limitación crítica que posiblemente podría evitarse limitando la dosis total permitida del fármaco en un individuo y siendo selectivos al decidir qué individuos son más apropiados para recibir este fármaco.

En términos de estudios clínicos, un gran desafío relativo a este grupo es que muchos de estos fármacos han perdido la protección de patentes, lo que significa que la compañía farmacéutica ya no tiene los derechos exclusivos sobre los mismos. Esto puede resultar en una falta de interés por parte de la compañía farmacéutica en realizar pruebas clínicas a gran escala para estudiar la eficacia terapéutica o para identificar los subgrupos de pacientes que se beneficien de su uso. No se cuenta con estudios cuidadosamente diseñados con un seguimiento a largo plazo que aborden estas cuestiones.

Si agregar un fármaco inmunodepresor, utilizarlo como reemplazo a un tratamiento actual en personas que no alcanzan un control de la enfermedad o en pautas terapéuticas de inducción, son decisiones que deben tomarse con cuidado por parte del neurólogo junto con la persona con EM, mientras esperamos más pruebas o el desarrollo de fármacos inmunodepresores de segunda generación más seguros.



Bill Stanton/US National MS Society

El uso clínico de muchos fármacos inmunodepresores se verá beneficiado por más ensayos clínicos a gran escala.

Tratamientos farmacológicos para los síntomas de la EM

Jaume Sastre-Garriga y Mar Tintoré, Unitat de Neuroimmunologia Clínica, Centro de EM de Catalonia (CEM-Cat), Barcelona, España

Los síntomas de la EM pueden resultar en discapacidades neurológicas relacionadas con la progresión y/o las recaídas de la enfermedad. Pueden ser transitorios o permanentes, y pueden ser el resultado de lesiones a varios niveles del sistema nervioso central. Como consecuencia, es muy difícil ofrecer una lista completa de los síntomas que experimentan las personas con EM, pero una descripción no exhaustiva debe incluir: fatiga, impedimentos cognitivos (incluidos trastornos del habla), depresión, dolor, disartria (dificultades para hablar), disfagia (impedimento de tragar), espasticidad, temblores, vértigo, dificultades para caminar debidas a la debilidad, síntomas a la vista (incluida la visión doble y el deterioro de la agudeza visual), y disfunciones de vejiga, intestino y sexuales.

Se han probado una variedad de fármacos en el contexto de la investigación clínica. Los resultados no son demasiado impresionantes, pero se ha logrado algún progreso en los últimos años. Los ensayos clínicos sobre la EM han obtenido resultados positivos para los síntomas de espasticidad y marcha, pero para otros síntomas, tales como la fatiga y la discapacidad cognitiva, las pruebas han sido contradictorias y, por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones definitivas ni claras.

Las pruebas provenientes de ensayos clínicos realizados en sujetos con otras enfermedades pero síntomas similares proporcionan cierta base para el tratamiento de disfunciones urinarias y sexuales, vértigo, convulsiones, cambios de humor y dolor. Lamentablemente, numerosos síntomas de EM no son fáciles de tratar con medicamentos por la falta de pruebas (positivas ni negativas) o por los resultados poco significativos de los ensayos clínicos. Entre éstos se encuentra la ataxia y el temblor, la visión doble, la pérdida de visión, la pérdida de sensibilidad, la disfagia y la disartria.

Un desafío importante en el manejo de los síntomas es equilibrar los beneficios del tratamiento con los riesgos a efectos secundarios. Es muy posible que cuando se trata un síntoma dado con buenos resultados, otro síntoma empeore. Un ejemplo de esto es el control exitoso de la espasticidad que también reduce el dolor, pero empeora de manera marcada la movilidad. Por este motivo, se necesita un enfoque integral. Cualquier intervención con el objetivo de aliviar síntomas existentes de EM debe ser considerado desde las perspectivas de la persona con EM y de sus cuidadores, de modo de asegurar que los objetivos sean realistas y alcanzables. Aunque el tratamiento farmacológico puede ser una parte importante para el manejo de los síntomas en personas con EM, también deben considerarse otros enfoques, incluidas las estrategias de rehabilitación.

Un excelente resumen de estos puntos clave pueden encontrarse en la sección Managing specific impairments (Manejar discapacidades específicas) de las directrices del UK's National Institute for Health and Clinical Excellence (Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica del Reino Unido) sobre el manejo

de la EM (2003): "La gama de posibles síntomas es vasta (...) En la mayoría de las personas se encontrarán varios síntomas, si no muchos (...) en la práctica siempre debe tenerse en cuenta la situación general del individuo antes de actuar. Por lo tanto, para cada discapacidad existe una primera recomendación no escrita: no iniciar o modificar el tratamiento hasta que se hayan establecido y entendido todos los aspectos de la situación clínica de un individuo, y se hayan determinado los deseos y expectativas de la persona con EM".

Tratamientos farmacológicos para síntomas específicos

Fatiga. La fatiga en las personas con EM puede deberse a diferentes causas. En primer lugar, la fatiga se experimenta como un resultado directo de las lesiones al sistema nervioso central. En segundo lugar, la fatiga puede vincularse a trastornos del sueño, infección, esfuerzo excesivo, medicación, depresión y al entorno (por ejemplo, temperatura o poca iluminación). Se han probado numerosos fármacos con el fin de reducir la fatiga primaria en personas con EM, incluido el modafinilo, la amantadina, la pemolina, el metilfenidato, la aspirina, Prokarin® (una combinación de histamina y cafeína), L-carnitina y aminopiridinas. Aunque ha habido algunos resultados positivos, las recomendaciones finales de las revisiones sistemáticas de la literatura disponible siempre concluye que existe poca o ninguna base de evidencias para guiar su uso para ayudar a que las personas con EM manejen la fatiga. A pesar de esto, los estudios recientes muestran que, en algunos contextos, más de una tercera parte de las personas con EM con niveles de fatiga moderados o altos habían recibido tratamiento farmacológico para la fatiga (principalmente amantadina, pero también metilfenidato, pemolina o modafinilo). También vale la pena mencionar que algunos tratamientos modificadores de la enfermedad han mostrado una disminución en los niveles de fatiga en sus ensayos fundamentales; sin embargo, ese no era el objetivo principal del estudio y por lo tanto, estos resultados deben interpretarse con cautela.

Por último, también se ha abordado la fatiga a través de otras estrategias no farmacológicas tales como cursos de conservación de energía, terapia de enfriamiento o yoga. En cualquier caso, se necesita un enfoque integral que incluya la consideración de otros factores disparadores tales como los períodos de descanso nocturno ineficaces debidos al dolor o la espasticidad, y la influencia de la depresión.

Discapacidad cognitiva. El enfoque farmacológico al deterioro cognitivo ha sido mayormente restringido a los inhibidores de la colinesterasa (el mismo grupo de medicamentos usados para la enfermedad de Alzheimer). Lamentablemente, han resultado

Se estima que hasta el 90% de las personas con EM experimentan fatiga.

Los problemas para caminar son las limitaciones de movilidad más comunes de la EM.

pruebas negativas de los ensayos controlados para la rivastigmina y el donepezilo, y se han observado resultados aun peores comparados al placebo para la memantina (de otra familia de fármacos). Una reciente revisión sistemática destacó buenos niveles de pruebas a favor de algunas estrategias de rehabilitación cognitiva que enfocaba en dominios especiales tales como la memoria y el aprendizaje. Además, se han incluido resultados cognitivos en numerosos estudios con fármacos modificadores de la enfermedad y se disponen de indicativos no definitivos de que el tratamiento de la enfermedad subyacente puede detener o disminuir el paso del deterioro cognitivo.

Depresión. Esto puede ocurrir como una reacción a recibir un diagnóstico de EM o como resultado del proceso mismo de la enfermedad. Muchas veces se usa psicoterapia y los medicamentos antidepresivos de manera combinada para tratar la depresión. Los medicamentos más comunes son inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) tales como la fluoxetina y la sertralina. Los antidepresivos tricíclicos, tales como la amitriptilina y la imipramina, también se usan aunque con menos frecuencia debido a los efectos secundarios que pueden empeorar los síntomas de EM, incluidas la somnolencia, el estreñimiento y la retención urinaria. Para alentar a que se continúe el tratamiento, se les deberá informar a las personas con EM que los beneficios de los antidepresivos pueden aparecer recién después de seis a ocho semanas.

Espasticidad. Una Revisión Cochrane de agentes anti-espasticidad para la EM concluye que: "La eficacia absoluta y comparativa, y la tolerabilidad de los agentes anti-espasticidad para la EM están pobremente documentadas y no pueden hacerse recomendaciones para orientar sobre cómo recetarlas". (2009) Sin embargo, están disponibles numerosos medicamentos que han mostrado su eficacia en pruebas clínicas limitadas o en contextos de la práctica clínica que incluyen baclofeno, tizanidina, clonazepam, diazepam, gabapentina, dantrolene, los cannabinoides y la toxina botulínica. También puede administrarse baclofén de forma intratecal, así como fenol, en casos de espasticidad grave que puede no responder a otros tipos de tratamiento y que afecta sobre todo los miembros inferiores.

Los efectos secundarios comunes de estos medicamentos son la sedación y debilidad, por lo que el ajuste de la dosis debe monitorearse estrechamente con la participación activa de la persona con EM para encontrar la dosis correcta y alcanzar los efectos deseados sin afectar la movilidad o la cognición. Los enfoques de rehabilitación, en particular la psicoterapia y la terapia ocupacional, también se aplican al manejo de la espasticidad, en general en combinación con las terapias farmacológicas.

Deterioro en la capacidad de caminar. Se ha aprobado recientemente la fampridina en Europa y EE. UU. para mejorar la velocidad de marcha en personas con EM. La fampridina evita que las partículas de potasio abandonen las neuronas y mejora la propagación de los impulsos nerviosos que estimulan los músculos. Uno de los efectos secundarios preocupantes de la fampridina son las convulsiones, aunque su frecuencia parece ser muy baja en las dosis que se recomiendan en la actualidad.

Disfunciones de vejiga. De acuerdo a las pruebas de los estudios realizados para otros trastornos, pueden recomendarse los fármacos antimuscarínicos tales como la tolterodina o la oxibutinina para el manejo de la hiperactividad de la vejiga que lleva a la urgencia y a la incontinencia en personas con EM.
El aumento en la retención urinaria es un efecto adverso de los fármacos antimuscarínicos y puede

llevar a un mayor riesgo a contraer infecciones. No se recomienda su uso en individuos con impedimentos cognitivos, ya que los fármacos antimuscarínicos pueden empeorar aun más el desempeño cognitivo y causar confusión.

Un medicamento administrado de forma intranasal, la desmopresina, ha mostrado ser útil para disminuir la producción de orina y se recomienda especialmente para el control de la nocturia. Sin embargo, este fármaco no puede utilizarse más de una vez por día porque llevaría a una grave retención de líquidos.

Disfunciones sexuales. Sildenafil ha mostrado ser eficaz para mejorar la respuesta eréctil en hombres; fármacos más modernos de la misma familia, tales como tadalafil y vardenafil también pueden ser eficaces en hombres con EM con disfunción sexual, aunque no se dispone aun de pruebas que lo respalden. No se dispone de muchas pruebas en mujeres con EM. Sin embargo, las cremas de estrógeno o los supositorios vaginales pueden aliviar la resequedad, el dolor o el ardor vaginales. También debe tenerse en cuenta que algunos medicamentos para la EM pueden afectar el funcionamiento sexual, por ejemplo, una menor libido.

Dolor. Existen diferentes formas de dolor que pueden afectar a las personas con EM, que surgen de numerosas fuentes que pueden, a su vez, responder a medicamentos específicos. Por lo tanto, es muy importante empezar con una profunda evaluación para clasificar el dolor de manera adecuada. En general, no se cuenta con pruebas para respaldar estrategias definitivas para el tratamiento del dolor en la EM, y muchas decisiones clínicas se basan en estudios realizados para otros trastornos.

Pueden utilizarse carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, misoprostol y topiramato para tratar la neuralgia del trigémino; la carbamazepina (o su nueva formulación, oxcarbazepina) pueden ser opciones de primera línea, pero son frecuentes los efectos secundarios como problemas de equilibrio y visión doble, y se requiere de un cuidadoso ajuste de la dosis del fármaco. Aunque no hay indicaciones basadas en ensayos clínicos aleatorios en EM en cuanto a la eficacia general o el mejor programa de dosificación,

Muchas personas con EM que participan en estudios clínicos han informado que los cannabinoides aliviaron su dolor.

los tipos neuropáticos de dolor, tales como aquellos que afectan los miembros de manera persistente, pueden ser tratados con antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, o con pregabalina. También puede utilizarse gabapentina y levetiracetam. Los efectos secundarios de estos fármacos deben ser considerados de manera individual para alcanzar índices favorables de riesgo-beneficio.

Los cannabinoides han sido estudiados en ensayos clínicos aleatorios pero su eficacia, así como sus efectos a largo plazo, requieren estudios adicionales.

Conclusiones

Es obvio que se requieren estudios adicionales en todas las áreas del tratamiento sintomático de la EM. Es importante que las estrategias recientemente probadas incluyan una combinación de enfoques farmacológicos y no farmacológicos, ya que se espera observar no solo efectos aditivos sino sinérgicos, como es el caso, por ejemplo, de la fisioterapia y la farmacoterapia para la espasticidad.

Cuando faltan pruebas de eficacia, un enfoque integrador centrado en la persona es aun más importante para manejar los síntomas relacionados con la EM. Como los síntomas de la EM rara vez ocurren de manera aislada, los beneficios deben superar los riesgos asociados con el uso de muchos fármacos sintomáticos con perfiles de efectos adversos.

Tratamiento de una exacerbación

Robert M Herndon, MD, University of Mississippi Medical Center (Centro Médico de la Universidad de Mississipi) y la Veterans Administration Medical Center MS Clinic (Clínica de EM del Centro Médico de la Administración de Veteranos de Guerra), Jackson, Mississippi, EE. UU.

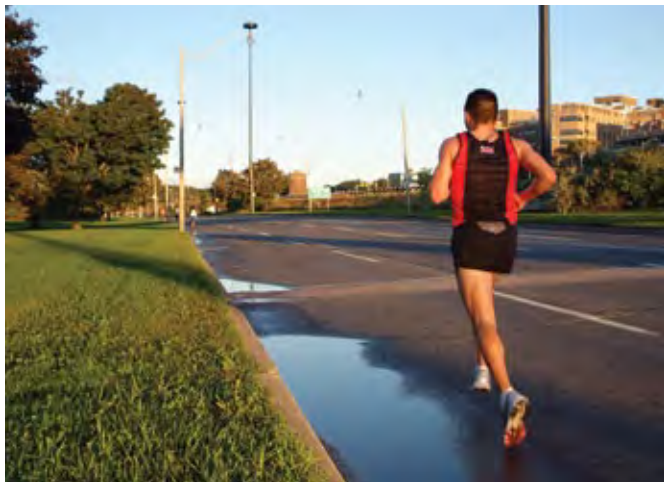
Las exacerbaciones o "ataques" de la EM aparecen con el inicio de nuevos síntomas o el empeoramiento de síntomas anteriores que tienen una duración mayor a 24 horas. Es un episodio clínico que resulta de la destrucción activa de mielina en el cerebro o la médula espinal. Un ataque típico puede consistir de la pérdida de visión, debilidad, entumecimiento o problemas de equilibrio o coordinación. Los ataques subclínicos, es decir, ataques sin síntomas nuevos o reconocibles, también ocurren ya que hay muchos episodios de desmielinización que pueden observarse en imágenes de resonancia magnética (IMR) en ausencia de síntomas nuevos.

Los ataques se tratan normalmente con metilprednisolona, 1 g diario por 3 a 5 días. La dosis inicial puede ser seguida por una disminución progresiva utilizando una pauta terapéutica particular de reducción de medicación. Las altas dosis de esteroides funcionan limitando la producción citocina inflamatoria y destruyendo los linfocitos activados. Las dosis bajas de esteroides solamente limitan la inflamación mediante la limitación de la producción citocina sin destruir las células inflamatorias.

La pauta terapéutica de dosis altas obtuvo credibilidad cuando se mostró en un importante estudio internacional, llamado el Ensayo de Tratamiento de Neuritis Óptica, que las dosis bajas de esteroides duplicaba la frecuencia de la neuritis óptica recurrente mientras la pauta de dosis altas disminuía los nuevos ataques por dos años. Como los esteroides tienen un muy leve riesgo a lesiones articulares, psicosis o hipoglucemia, los ataques menores muchas veces no se tratan.

Debe tenerse en cuenta que la progresión de la enfermedad no se ve influenciada por los esteroides, éstos solo disminuyen el tiempo de la recaída. Muchas veces la persona con EM necesitará el aporte de varios miembros de un equipo multidisciplinario de atención médica para recuperar las funciones después de una recaída.

Las seudo-exacerbaciones son la recurrencia de síntomas debido a una enfermedad con fiebre o por sobrecalentamiento por otras causas, como por ejemplo ejercicio. Por ejemplo, el ejercicio en alguien que se ha recuperado de la neuritis óptica podría causar un deterioro de la visión que vuelve a la normalidad cuando la temperatura corporal se restablece (Fenómeno de Uhthoff). Las seudo-exacerbaciones ocurren debido a que las fibras desmielinizadas son sensibles a la temperatura y pueden dejar de transmitir señales con apenas un mínimo aumento de la temperatura, lo que vuelve a la normalidad cuando la temperatura se normaliza.



Seguridad en los ensayos clínicos de nuevos tratamientos farmacológicos

Los nuevos tratamientos farmacológicos para la EM se prueban y aprueban porque las personas con EM están dispuestas a participar en la investigación de los estudios clínicos. Antes de aceptar participar, una persona debe ser consciente de cómo será monitorizado el ensayo y exactamente cuál será su rol. Los profesionales de la salud que trabajan con personas con EM pueden ser una fuente importante de información referente a la seguridad en los ensayos clínicos. A continuación se presentan los temas de seguridad esenciales a considerar.

Regulación de ensayos clínicos

Para obtener la aprobación para un ensayo clínico de un fármaco, una compañía debe presentar un protocolo de estudio detallado a la autoridad de salud nacional. Es responsabilidad de la autoridad de salud (y de un comité de ética, si la investigación se lleva a cabo en un hospital) asegurar la dignidad, los derechos, la seguridad y el bienestar de las personas que participan en una investigación médica. Lo hacen mediante la evaluación del contenido del protocolo de investigación. Los estudios de investigación con la participación de personas deben recibir la aprobación ética y de la autoridad de salud para poder llevarse a cabo.

La Asociación Médica Mundial también ha desarrollado la "Declaración de Helsinki", que establece las normas éticas para la investigación que involucra a seres humanos. Además de esto, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU., la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, así como varios textos legislativos a nivel de la Unión Europea tienen reglas muy específicas para proteger a las personas que participan en ensayos clínicos.

Consentimiento informado

La participación en un ensayo clínico requiere que la persona firme un documento en el que indica que ha dado su consentimiento de manera informada. La firma del documento confirma que la persona ha recibido todos los datos importantes sobre el ensayo, que los entiende y que ha aceptado a participar del mismo de manera voluntaria. Un consentimiento informado no es un contrato y la persona puede cambiar de opinión y retirarse del estudio en cualquier momento sin sufrir repercusión alguna.

Contenido de un documento de consentimiento informado

Aunque los documentos de consentimiento informado pueden variar, deben ser fáciles de entender e incluyen:

- el propósito del ensayo clínico;
- una descripción de los procedimientos o pruebas, con qué frecuencia serán aplicados y dónde se llevarán a cabo (en el domicilio, el hospital o un centro clínico, por ejemplo). Si es un ensayo en el que los sujetos se dividen aleatoriamente en diferentes grupos, el documento debe indicar claramente cuáles son los procedimientos que se aplicarán a cada grupo y también indicar las probabilidades de ser asignado a cualquiera de los grupos;
- la duración del ensayo y si requiere un seguimiento con el transcurso del tiempo;
- información sobre cualquier circunstancia por la que el investigador puede retirar a la persona del ensayo (por ejemplo si la EM empeora o si nueva información indica que la persona no debe continuar);
- el posible riesgo del ensayo, incluidos los riesgos físicos y no físicos previsibles, la probabilidad de que éstos ocurran, su gravedad y si éstos son más probables a corto o largo plazo;
- los beneficios de participar en el ensayo, tanto a nivel personal como para otras personas con EM;
- las alternativas a la participación, como otras opciones de atención médica, incluidos por ejemplo, otros tratamientos;
- información sobre la confidencialidad;
- costos, si existieran, y si se les pagará a los participantes;
- los derechos del participante;
- información de contacto sobre a quién llamar en caso de preguntas o problemas;
- la firma del participante y un testigo.

Por último, los ensayos clínicos de los tratamientos farmacológicos pueden ser muy complejos. El posible participante deberá tener una amplia oportunidad de preguntar al investigador cualquier pregunta sobre el estudio antes de tomar una decisión sobre su participación.

Adaptado de Preguntas Frecuentes sobre Ensayos Clínicos, EGAN - European Genetic Alliances Network (Red Europea de Alianzas Genéticas) Descargue la publicación completa de http://www.fgcp.be (en inglés).

Acceso al tratamiento en el mundo

Zoe Burr, Director de Desarrollo Internacional, MSIF

Las personas con EM viven en cualquier parte del mundo y experimentan diferentes desafíos en términos al acceso y apoyo, servicios y medicación para la EM. Los desafíos que enfrentan las personas que viven con EM en países emergentes son muchas veces tan diversos y complejos como los síntomas de la propia enfermedad. Los altos niveles de inestabilidad política y económica, una susceptibilidad a condiciones climáticas extremas y la presencia de otras enfermedades más endémicas significan que los recursos ya limitados se enfocan en abordar otras necesidades más inmediatas. Estos factores, unidos a un registro de incidencia relativamente bajo de la EM, debido en parte a la falta de herramientas de diagnóstico disponibles, deja a la población con EM y a sus familias marginadas del servicio y el apoyo.

Recibir un diagnóstico de EM lleva a muchas preguntas sobre el curso que tomará la enfermedad y el impacto que tendrá sobre la vida personal y la carrera de una persona. Recibir el diagnóstico en un país en el que se sabe poco de la enfermedad, en el que existe poco o ningún apoyo por parte del estado, y en el que no existe una organización de EM o una apenas en gestación, muchas veces lleva a que el diagnóstico permanezca velado.

Las personas esconden su diagnóstico por miedo a convertirse en una carga para sus familias, a ser aislados de la vida diaria o a perder su trabajo. Estos son temores en los que una asociación de EM bien establecida puede ayudar para apaciguar los ánimos a través de información y asesoría, grupos de apoyo, organización de eventos y actividades, y para llevar la EM a la agenda gubernamental a través de campañas por cambios.

Dao Mai (derecha), Vietnam

He tenido EM desde el año 2000. Mis síntomas incluyen pie caído, rigidez de miembros, falta de equilibrio, debilidad, espasmos, neuritis óptica y disfunciones leves de la vejiga e intestinos. Recientemente se han agregado una sensación de ardor, entumecimiento, mala articulación en el habla y sensación punzante. Para mi tratamiento de EM, tomo azatioprina y corticosteroides cuando tengo un ataque. Para mis síntomas tomo baclofeno (espasticidad), sifrol (síndrome de piernas inquietas), carbamazepina (anticonvulsionantes) y algunos suplementos como vitamina D3, potasio, magnesio y calcio.

El acceso a los medicamentos es un problema en Vietnam. La EM es poco frecuente aquí, así que la experiencia y los tratamientos son limitados. La única opción disponible son esteroides más alguna medicación para los síntomas que se consigue en el "mercado negro" con el riesgo a falsificaciones, o solamente en las farmacias de las grandes ciudades. Aunque los medicamentos pueden comprarse fácilmente sin receta, las personas en las áreas rurales tenemos dificultad para acceder a ellas. La EM no se encuentra en la lista de "seguridad sanitaria". Tenemos que pagar todos los costos de los medicamentos nosotros mismos. El ingreso promedio en Vietnam es de US$100 por mes, así que la mayoría de las personas con EM no pueden pagar los US$1.000 por mes necesarios para fármacos modificadores de la enfermedad. Los programas de asistencia al paciente están disponibles en muchos países, pero no aquí.

MS Vietnam, www.ms-vietnam.org

Margarita Ruiz Peraza, Cuba

Tengo EM desde 1967. Comenzó con convulsiones epileptiformes (una o dos veces al año) hasta 1985, cuando comencé a tener dificultades para caminar y sensibilidad alterada. My EM era del tipo recurrente-remitente hasta 1990 y ahora me encuentro más o menos estable, pero tengo un grado de discapacidad cercano a 9 de acuerdo a la escala extendida del estado de discapacidad. No puedo ponerme de pie porque mis piernas son como gelatina y solo puedo usar mi mano izquierda.

Ahora estoy tomando medicamentos sintomáticos (gabapentina, amantadina, clonazepam) y haciendo rehabilitación. En mi opinión es muy importante en las primeras etapas de EM, permanecer optimista y continuar trabajando. No es necesario mantenerse en su profesión, hay que buscar nuevas alternativas.

El acceso a los medicamentos es un problema para las personas con EM en Cuba. Los medicamentos sintomáticos son subsidiados por el gobierno y son económicos, pero muchas veces no están disponibles.

Los tratamientos para las exacerbaciones agudas (metilprednisolona intravenosa a altas dosis) son gratuitos. Sin embargo, se estima que hay unas 2.000 a 2.500 personas con EM en Cuba, de las cuales solo 50 han recibido medicamentos modificadores de la enfermedad en el último año debido a su alto costo. Todas estas personas son niños o jóvenes con diagnósticos recientes. El gobierno siempre compra los medicamentos caros a los países extranjeros y se los da a las personas con EM de manera gratuita. Es raro que alguien tenga aquí suficiente dinero para comprar este tipo de tratamiento con sus propios recursos. Esperamos que al menos 100 personas reciban los medicamentos modificadores de la enfermedad el próximo año.
Esclerosis Múltiple Cuba, emcuba@infomed.sld.cu

Kürsat Korkut, Turquía

He tenido EM por nueve años. Mis síntomas principales son mareos, dificultades para hablar y también la falta de fuerza en mis piernas: he tenido que usar un bastón por los últimos dos años. Tomo interferón beta 1a. Aquí en Turquía somos afortunados: el acceso a la medicación para EM es relativamente simple y gratuita. Contamos con un servicio nacional de salud, así que cuando veo a mi doctor y me da una receta, puedo ir a la farmacia a recoger los medicamentos. Sin embargo, tenemos otros problemas en Turquía, especialmente el acceso a los medios de transporte y a los edificios públicos.
Türkiye Multipl Skleroz Dernegi, www.turkiyemsdernegi.org

Isabel Tilyard, Nueva Zelanda

He tenido EM por 15 años, pero me diagnosticaron hace cinco años. Experimento debilidad general en mis músculos, la disinergia usual de la vejiga, fatiga y espasmos musculares. Básicamente tengo una amplia gama de síntomas (casi todo lo de la lista con algunas variaciones), pero ninguno es tan grave como para detenerme todavía, aunque mi pierna izquierda se vio afectada por una recaída y no me he recuperado completamente. No puedo caminar más de 200 m sin que me moleste la pierna, auque la fatiga en general me detiene de igual manera. A veces también me afecta la coordinación mano-ojo, el equilibrio y los temblores. Estoy tomando baclofeno para los espasmos musculares y no podría vivir sin vitamina D3. También tomo un suplemento herbal. No estoy lo suficientemente enfermo para otra medicación. Sin embargo, uno de los motivos por los que me mudaré pronto a Australia es

que creo que allí podré recibir medicamentos para la EM que no solo están destinados a combatir los síntomas. Nueva Zelanda tiene requisitos muy estrictos para los medicamentos de EM subsidiados por el gobierno; una persona debe tener al menos dos recaídas en un período de 12 meses y tener movilidad limitada. Los medicamentos aquí están disponibles sin asistencia del gobierno, pero son prohibitivamente caros para la mayoría. Me resulta extremadamente frustrante: me parece que mantener a las personas con EM trabajando y pagando impuestos sería preferible a esperar a que estén incapacitados para trabajar, para que recién entonces empezar a recibir apoyo del gobierno.
MS New Zealand, www.msnz.org.nz

Pille-Katrin Levin, Estonia

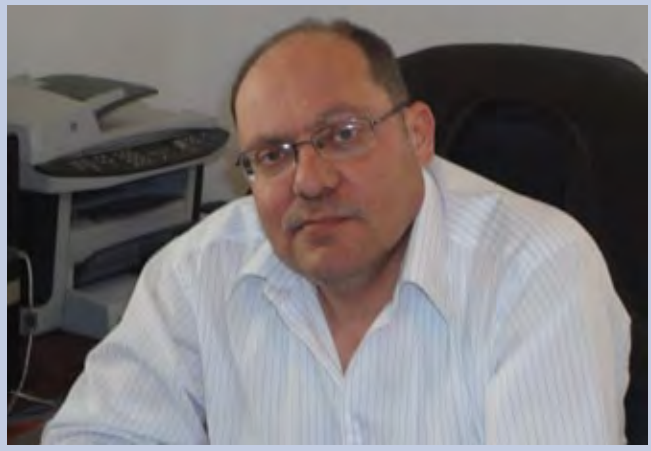
Tuve mis primeros síntomas en 1993 con visión doble, seguido por pérdida de la vista. En aquella época era difícil el diagnóstico de la EM en Estonia: ni siquiera teníamos una máquina de IRM. A pesar de eso, el oculista me habló de EM y me dijo que podría tenerla. Durante muchos años pensé que en poco tiempo necesitaría una silla de ruedas. No estaba deprimida ni entré en pánico, solo planificaba mi vida con calma y de manera racional. Ahora, 18 años después, ¡descubro que podría terminar de pie hasta el final!

He recibido acetato de glatiramer desde 2007 cuando llegó a Estonia por primera vez. Había tenido mi primer hijo y estaba bastante mal. Ocho meses después podía hacer todo de nuevo. Desde entonces, solo he tenido una recaída.

Los tratamientos principales (interferón beta 1a y 1b y acetato de glatiramer) están disponibles para personas con EM en Estonia y reciben un subsidio del 100% del Fondo de Seguro de Salud de Estonia. Sin embargo, como en muchos países, el tratamiento se prescribe solo después de sufrir dos recaídas en dos años. Pero con todo, creo que la situación en Estonia es bastante buena ya que los tratamientos de primera línea están disponibles para aquellos que los necesitan. Las negociaciones con el Fondo de Seguro de Salud para recibir en el futuro medicamentos de segunda línea, natalizumab y fingolimod, de manera accesible y subsidiada se ven prometedoras.
Eesti Sclerosis Multiplex'i Ühing, www.smk.ee

La elección de medicamentos: dos puntos de vista

La perspectiva de una persona con EM:
Ali Hijjawi (derecha), Presidente de la Palestinian Authority's MS Patients and Friends Society, Nablus City, West Bank. www.mspf.org.ps



¿Durante cuánto tiempo ha tenido EM y cuáles son sus síntomas principales?
He tenido EM desde 1977, ¡ya hace 35 años! Mis síntomas principales son la debilidad ocasional en una de mis piernas (alguna vez la izquierda y a veces la derecha) junto con entumecimiento en el mismo lado. Algunas veces un ataque me causa problemas de equilibrio y pérdida de sensibilidad en diferentes partes de mi cuerpo. Al principio y durante los primeros tres a cuatro años, estos ataques eran muy espaciados, pero se han acercado y ahora tengo uno casi cada seis meses.

¿Toma medicamentos modificadores de la enfermedad?
Después de mi diagnóstico me administraron interferón beta-1a intramuscular porque era el interferón más fácilmente disponible en nuestro país en ese momento. Pero cambia dependiendo del tipo de interferón que el Ministerio de Salud proporcione a personas con EM.

¿Cómo se determinó la decisión de qué medicamento tomar?
Mi neurólogo discutió conmigo las opciones limitadas que estaban disponibles. Luego empecé a buscar información sobre los medicamentos para la EM en todo el mundo. Al final, volví a mi neurólogo y juntos decidimos que debía recibir interferón beta-1a intramuscular.

¿El acceso a los medicamentos es un problema para las personas con EM su país?
Lo era. Desde el establecimiento de nuestra Sociedad de MS en Palestina, hemos intercedido ante el Ministerio de Salud para lograr que los medicamentos para EM estuvieran más disponibles. Logramos que se registraran en la lista de medicamentos esenciales en 2008. Ahora el acceso a la medicación se ha vuelto más fácil para todas las personas con un diagnóstico oficial de EM en Palestina, que pueden recibir los medicamentos pagando la tasa de registro mínima mensual.

El enfoque de un profesional de la salud:
Dr. Ari Green, Neurólogo, UCSF Multiple Sclerosis Center, San Francisco, California, EE. UU.

¿Presenta usted el tema de los medicamentos tales como los tratamientos modificadores de la enfermedad y los fármacos sintomáticos en la misma consulta en que comunica el diagnóstico, o lo hace más adelante?
Eso depende de si estamos confirmando el diagnóstico o si estamos comunicando el diagnóstico por primera vez. Si estamos confirmando el diagnóstico, entonces hablaremos sobre las opciones terapéuticas. Si estamos comunicando el diagnóstico por primera vez, dejamos la discusión de los tratamientos en manos de la persona con EM. Muchas personas quieren saber qué pueden hacer para tratar su trastorno mientras que otras necesitan tiempo para procesar la información y pensar sus preguntas. En general programamos una consulta siguiente para discutir en mayor profundidad las opciones terapéuticas después de nuestra discusión inicial.

¿Cuál es su enfoque con una persona que necesita o quiere empezar un tratamiento modificador de la enfermedad?
En general recomiendo el tratamiento basado en las necesidades específicas y las características de la enfermedad de cada persona con EM individual. En particular con los tratamientos más nuevos, aconsejo a las personas sobre los riesgos del tratamiento y lo desconocido en cuanto a la seguridad a largo plazo.

¿Cuál es su enfoque si una persona le solicita medicación que usted no necesariamente respaldaría?

Creo sinceramente en la importancia de la participación del paciente en todas las decisiones del tratamiento. Discutiría los motivos de mis recomendaciones y escucharía las preferencias y opiniones de la persona con EM en cuanto a su tratamiento individual. En general, las preferencias y deseos de la persona toman prioridad sobre mi opinión. Mi rol es ser un consejero experto para mis pacientes y solamente me negaría si pensara que el plan de tratamiento pudiera ser dañino, innecesario o poco ético de alguna forma.

¿Cuál es su enfoque con una persona que no es elegible para una determinada medicación, por ejemplo un individuo con una EM progresiva que pide que se le recete interferón beta?

Eso dependerá en gran medida de quién determine el criterio de "elegibilidad". Yo siempre informo a la persona con EM de los datos científicos relativos a los medicamentos, y su uso y limitaciones. Si una persona quiere usar un medicamento fuera de sus indicaciones y creo que no se justifica, le aconsejaré sobre sus inquietudes. También aconsejo a las personas con EM que tienen seguro médico cuando creo que la aseguradora no cubrirá sus medicamentos porque no están indicados.

Muchas personas quieren saber qué pueden hacer para tratar su trastorno, mientras que otras necesitan tiempo para procesar la información y pensar sobre sus preguntas.

¿Cómo definiría la toma de decisiones compartida y cree que este concepto es importante en las decisiones relativas al tratamiento de la EM?

La toma de decisiones compartida es una toma de decisiones centrada en la persona. Los médicos no pueden tomar decisiones por sus pacientes que reflejen las diferentes necesidades de los distintos individuos salvo que entiendan los deseos y preferencias de esa persona. Esto surge al escuchar y discutir opciones con cada persona y al intentar entender sus esperanzas, temores y preocupaciones. Como médicos no podemos renunciar a nuestra responsabilidad de proporcionar consejo y orientación, pero debemos reconocer las limitaciones de nuestros propios conocimientos. Esperamos poder ofrecer a las personas con EM un análisis objetivo y objetivo de la información, de modo que juntos podamos tomar decisiones sobre el tratamiento que logren sus metas y deseos. Como las personas con EM se están volviendo cada vez más sofisticadas y tienen acceso a una variedad de fuentes de información, nuestro trabajo es asegurar que reciban un punto de encuentro equilibrado para discutir e interpretar esa información.

¿Cuáles son los problemas esenciales que una persona con EM debe entender sobre un medicamento antes de comenzar un tratamiento?

Las personas con EM deben entender cómo un medicamento influenciará sus vidas a corto y largo plazo. Esto significa que discutimos los aspectos prácticos de un medicamento en particular, pero también cómo se sentirá con este medicamento y los riesgos a corto y largo plazo. Deben entender los límites de nuestros conocimientos pero también deben saber que solo recomendamos los tratamientos cuando los beneficios son mayores a los riesgos. Algunas personas quieren entender cómo funciona el medicamento en sus cuerpos y esto puede ofrecerles la capacidad de sentirse en control de su enfermedad, lo que es importante en muchos aspectos.

¿Qué cree usted que es el factor más importante que influencia la adherencia a una pauta terapéutica y cómo facilita el neurólogo y/o el personal de enfermería este cumplimiento?

Una toma de decisiones centrada en la persona mejora la adherencia al tratamiento porque asegura que estamos enfocados en los deseos y necesidades del individuo.

El Dr. Green enseña a los estudiantes de medicina.

Respuestas a sus preguntas

Charlene Fink, enfermera de EM en el Mellen Center for Multiple Sclerosis Treatment and Research (Centro Mellen para el Tratamiento y la Investigación sobre la Esclerosis Múltiple), Cleveland, Ohio, EE. UU., responde a sus preguntas.

P: Soy una enfermera bastante nueva en el área de la EM. ¿Cuáles son los obstáculos más comunes que interfieren con una buena adherencia de un tratamiento, de los que las enfermeras de EM deberían ser concientes? ¿Existe alguna solución?

R: La adherencia al fármaco es importante para manejar la EM de manera eficaz. Cuando a las personas les diagnostican EM, muchas veces se sienten superadas. Por eso es importante que el personal de enfermería de EM establezca una buena relación terapéutica con la persona con EM en el curso de la enfermedad, y que la persona esté involucrada en la elección de tratamientos modificadores de la enfermedad (DMT, por su sigla en inglés) que funcionen mejor para el manejo de la enfermedad y que puedan adaptarse a su rutina diaria, junto al trabajo y las responsabilidades familiares.

Un motivo común por el que las personas con EM abandonan la medicación son los efectos secundarios. El personal de enfermería de EM debe discutir la importancia de reportarlos y usar estrategias simples para ayudar a las personas a tolerar su medicación mejor y maximizar así su adherencia.

Aunque las reacciones en el lugar de la inyección rara vez son graves, pueden resultar en una actitud negativa a autoinyectarse. Es esencial enseñar una buena técnica de inyección, como cambiar los lugares y preparar la piel. Las agujas más finas y pequeñas pueden ayudar a disminuir el dolor. Los autoinyectores pueden ayudar a las personas con fobia a las agujas. Los síntomas similares a la gripe y los dolores de cabeza son comunes con el interferón. Éstos pueden manejarse de manera eficaz con el uso de acetaminofen o ibuprofeno antes y después de la inyección.

Los problemas cognitivos, cambios de humor y fatiga son otros aspectos que pueden influenciar la adherencia, y deben evaluarse y monitorearse con atención. La persona puede necesitar apoyo de su familia para asegurar que recuerden recibir las inyecciones. Los medicamentos y el ejercicio regular pueden ayudar en el manejo de los cambios de humor y la fatiga, y también pueden ayudar a la persona a desarrollar una perspectiva positiva sobre su DMT. Las inyecciones pueden administrarse más temprano en el día si la fatiga empeora en las tardes. Inyectarse a la misma hora todos los días también ayudará a establecer una rutina regular que incorpore la inyección a la vida diaria.

P: ¿Qué puedo hacer para alentar a las personas con EM para que sigan tomando sus medicamentos cuando se sienten desalentados?

R: El personal de enfermería de EM juega un rol esencial para ayudar a educar y evaluar a las personas con EM que reciben DMT. Es importante:

- Informar a la persona que el objetivo del tratamiento es evitar un empeoramiento mayor de su enfermedad y que le ayudará a disminuir las recaídas y lesiones nuevas.
- Aclarar las expectativas temprano al comenzar los tratamientos para que la persona pueda ser realista acerca de los objetivos de los DMT, por ejemplo, que no alivian los síntomas de EM existentes.
- Enseñar a las personas con EM que cumplir con su tratamiento de manera consistente las ayuda a controlar y manejar la enfermedad, mantener el estado funcional actual y en última instancia, permitirles evitar la progresión y la discapacidad. Los beneficios que las personas perciban de los DMT es un elemento esencial para la adherencia al tratamiento.

El personal de enfermería de EM puede recordar a las personas que los medicamentos para ayudar a controlar su enfermedad no estaban disponibles hace 20 años, y que se están desarrollando nuevos tratamientos todo el tiempo. Reconocer esto puede ayudar a las personas a reconocer el valor del tratamiento.

Es importante remarcar que los medicamentos solo funcionarán si se introducen en su cuerpo. Tener un diálogo abierto durante la visita y preguntar si han salteado o no alguna inyección, y el motivo por el que la saltearon, también es importante. Esto puede ayudar a apuntar a áreas específicas para mejorar su adherencia. Un estudio informó que la razón más común para saltearse inyecciones era que la persona olvidó dársela.

Contar con el apoyo de un miembro de la familia o un amigo puede ayudar a desarrollar una atmósfera positiva que aliente la adherencia, y proporciona un sistema de apoyo que muchas veces es necesario a largo plazo.

Glosario

Adherencia (al tratamiento)
Qué tan fielmente se cumple con un tratamiento.

Enfermedad autoinmunitaria
Una enfermedad que resulta de una respuesta inmunitaria demasiado activa del cuerpo contra sus propias células.

Síndrome clínico aislado
Un primer episodio neurológico causado por una inflamación o la desmielinización del tejido nervioso. Un episodio puede ser monofocal, en el que los síntomas se presentan en un único lugar del sistema nervioso central; o multifocal, en el que varios lugares presentan síntomas.

Preservación criogénica
Preservar mediante congelamiento.

Fulminante
Que ocurre sorpresivamente y con gran intensidad o gravedad.

Tratamientos inmunomoduladores
Un tratamiento que es capaz de modificar o regular una o más funciones inmunitarias.

Tratamientos inmunodepresores
Un tratamiento capaz de disminuir las respuestas inmunitarias.

Inyección intramuscular
Una inyección que se administra directamente al músculo.

Inyección intratecal
Una inyección en el conducto raquídeo, el espacio alrededor de la médula espinal.

Linfocito
Un tipo de glóbulo blanco del sistema inmunitario.

Anticuerpo monoclonal
Los anticuerpos son proteínas producidas por el sistema inmunitario para combatir sustancias extrañas, tales como infecciones. Cada anticuerpo está dirigido a un único tipo de molécula, aunque el cuerpo hará millones de copias de un anticuerpo específico durante la respuesta inmunitaria. Los anticuerpos monoclonales pueden producirse en grandes cantidades en un laboratorio. Pueden ser diseñados para adherirse a proteínas de las células normales del cuerpo, alterando la respuesta inmunitaria. En términos de producción farmacológica, esto significa que si se pueden identificar los anticuerpos que se adhieren a las células involucradas en el ataque a las neuronas y que causan la actividad de la enfermedad en la EM, podrán desarrollarse tratamientos que afecten solo a esas células.

Ensayo controlado aleatorio
Un tipo de experimento científico utilizado más comúnmente en la evaluación de la seguridad o eficacia de una intervención farmacológica o no farmacológica. Los objetos de estudio, después de evaluarse su elegibilidad y ser reclutados, pero antes de que comience la intervención bajo estudio, se asignan de manera aleatoria para recibir uno u otro tratamiento alternativo bajo estudio.

Inyección subcutánea
Una inyección administrada en la parte grasa del tejido directamente debajo de la piel.

Detalles de contacto de los miembros de la MSIF

Argentina: Esclerosis Múltiple Argentina
info@ema.org.ar; www.ema.org.ar

Australia: Multiple Sclerosis Australia
info@mssociety.com.au www.msaustralia.org.au

Austria: Multiple Sklerose Gesellschaft Österreich
msgoe@gmx.net www.msgoe.at

Bélgica: Ligue Nationale Belge de la Sclérose en Plaques/ Nationale Belgische Multiple Sclerose Liga
ms.sep@ms-sep.be www.ms-sep.be

Brasil: Associação Brasileira de Esclerose Múltipla
abem@abem.org.br www.abem.org.br

Canadá: MS Society of Canada /Société canadienne de la sclérose en plaques
info@mssociety.ca www.mssociety.ca
www.scleroseenplaques.ca

Chipre: Cyprus Multiple Sclerosis Association
multipscy@cytanet.com.cy www.mscyprus.org

República Checa: Unie Roska ceská MS spolecnost
roska@roska.eu www.roska.eu

Dinamarca: Scleroseforeningen
info@scleroseforeningen.dk www.scleroseforeningen.dk

Finlandia: Suomen MS-liitto ry
tiedotus@ms-liitto.fi www.ms-liitto.fi

Francia: Ligue Française contre la Sclérose En Plaques
info@lfsep.asso.fr www.lfsep.com

Alemania: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V.
dmsg@dmsg.de www.dmsg.de

Grecia: Greek Multiple Sclerosis Society
info@gmss.gr www.gmss.gr

Hungría: Magyar SM Társaság
smkozpont@albatct.hu www.smtarsasag.hu

Islandia: MS-félag Íslands
msfelag@msfelag.is www.msfelag.is

India: Multiple Sclerosis Society of India
mss.allindia@yahoo.co.in www.mssocietyindia.org

Irán: Iranian MS Society
info@iranms.org www.iranms.ir

Irlanda: MS Ireland
info@ms-society.ie www.ms-society.ie

Israel: Israel MS Society
agudaims@netvision.net.il www.mssociety.org.il

Italia: Associazione Italiana Sclerosi Multipla
aism@aism.it www.aism.it

Japón: Japan Multiple Sclerosis Society
jmss@sanyeicorp.co.jp www.jmss-s.jp

Detalles de contacto de los miembros de la MSIF (continuación)

Letonia: Latvijas Multiplas Sklerozes Asociacija
lmsa@lmsa.lv www.lmsa.lv

Luxemburgo: Ligue Luxembourgeoise de la Sclérose en Plaques
info@msweb.lu www.msweb.lu

Malta: Multiple Sclerosis Society of Malta
MaltaMS@gmail.com www.msmalta.org.mt

México: Esclerosis Múltiple México
emmex-org@hotmail.com http://emmex-ac.blogspot.com

Holanda: Stichting MS Research
info@msresearch.nl www.msresearch.nl

Nueva Zelanda: MS Society of New Zealand Inc
info@msnz.org.nz www.msnz.org.nz

Noruega: Multipel Sklerose Forbundet I Norge
epost@ms.no www.ms.no

Polonia: Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego
biuro@ptsr.org.pl www.ptsr.org.pl

Portugal: Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla
spem@spem.org www.spem.org

Rumania: Societatea de Scleroza Multipla din România
office@smromania.ro www.smromania.ro

Rusia: The All-Russian MS Society
pzlobin@yahoo.com www.ms2002.ru

Eslovaquia: Slovenský Zväz Sclerosis Multiplex
szsm@szm.sk www.szsm.szm.sk

Eslovenia: Združenje Multiple Skleroze Slovenije
info@zdruzenje-ms.si www.zdruzenje-ms.si

España:
Asociación Española de Esclerosis Múltiple
aedem@aedem.org www.aedem.org
y
Federación Española para la Lucha contra la Esclerosis Múltiple
info@esclerosismultiple.com www.esclerosismultiple.com

Corea del Sur: Korean Multiple Sclerosis Society
sweethany@paran.com www.kmss.or.kr

Suecia: Neurologiskt Handikappades Riksförbund
nhr@nhr.se www.nhr.se

Suiza: Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft
info@multiplesklerose.ch www.multiplesklerose.ch

Turquía: Türkiye Multipl Skleroz Dernegi
bilgi@turkiyemsdernegi.org www.turkiyemsdernegi.org

Reino Unido: MS Society of Great Britain and Northern Ireland
info@mssociety.org.uk www.mssociety.org.uk

Uruguay: Esclerosis Múltiple Uruguay
emur@adinet.com.uy www.emur.org.uy

EE. UU. National MS Society
www.nmss.org

MS *in focus*

multiple sclerosis international federation

Skyline House
200 Union Street
Londres
SE1 0LX
Reino Unido

Tel: +44 (0) 20 7620 1911
Fax: +44 (0) 20 7620 1922
www.msif.org
info@msif.org

MSIF is a charity and company limited by guarantee, registered in England and Wales. Company No: 5088553. Registered Charity No: 1105321.

La Federación Internacional de Esclerosis Múltiple publica ***MS** in focus* dos veces al año. Con un comité internacional multicultural, lenguaje accesible y suscripción gratuita, ***MS** in focus* está a disposición de todos aquellos afectados por la EM en el mundo.

Suscribirse

Vaya a www.msif.org/subscribe para suscribirse a las copias impresas o para recibir una alerta de correo electrónico cuando se publica una nueva edición.

Listas anteriores

Las ediciones anteriores cubren una amplia gama de temas relativos a la EM y están disponibles de manera gratuita:

- descargar o leer en línea en www.msif.org/msinfocus
- solicitar copias impresas por correo electrónico a info@msif.org

Agradecimientos

La MSIF agradece a Merck Serono por su generosa e irrestricta contribución que hace posible la producción de ***MS** in focus*.