



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO:**

**ACTUALIDAD EN EL  
TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS  
MÚLTIPLE.**

**Autores:**

- ~ Lucia Ferré Rincón 51135385Z
- ~ Elena Tapia Sanchiz 76028633V

**Tutor:** Esperanza Pascual Sánchez-Gijón.

**Convocatoria:** 30 de Junio de 2015.

## 1.- RESUMEN Y OBJETIVOS.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria del SNC, de probable origen autoinmune, considerada la segunda causa de discapacidad en adultos jóvenes. Aunque el pronóstico de la enfermedad ha mejorado mucho desde la aprobación en 1993 del primer interferón  $\beta$ , comparada con otros trastornos ha sido una enfermedad con pocas novedades terapéuticas en los últimos años. Actualmente hay en marcha aproximadamente unos 600 ensayos clínicos, en diferentes fases, con nuevos fármacos para el tratamiento de dicha enfermedad.

Los tratamientos comercializados actualmente para el tratamiento de la EM son en su mayoría de tipo farmacológico, también cabe destacar el tratamiento fisioterapéutico que debería llevar el paciente con EM, de gran importancia para mejorar la calidad de vida, ya que, aunque se están produciendo grandes avances en el tratamiento de esta enfermedad, a día de hoy, ningún fármaco es capaz de frenar por completo su avance.

El objetivo de este trabajo será realizar una revisión de los distintos tratamientos de la esclerosis múltiple, tanto los farmacológicos como otro tipo de tratamientos no tradicionales o alternativos que ayuden a mejorar la calidad de vida del paciente.

## 2.- INTRODUCCIÓN.

La esclerosis múltiple es una enfermedad de probable origen autoinmune que afecta al cerebro y a la médula espinal y más específicamente a la mielina o materia blanca del cerebro y de la médula espinal, provocando la aparición de placas escleróticas que impiden el funcionamiento normal de las fibras nerviosas.

La mielina es una sustancia que rodea y aísla esas fibras nerviosas, actuando de forma similar a la cobertura de un cable eléctrico, permitiendo así que se transmitan rápidamente los impulsos nerviosos.

La velocidad y eficiencia con que se conducen estas señales nerviosas permiten realizar movimientos rápidos y coordinados con poco esfuerzo consciente y como consecuencia de la aparición de las placas escleróticas el impulso nervioso se transmite peor y aparecen progresivamente los síntomas de la enfermedad<sup>1</sup>.

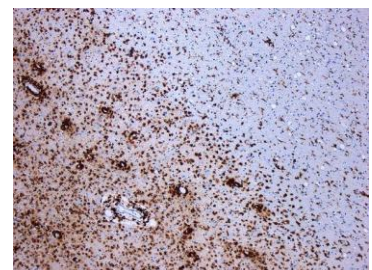


Figura 1: lesión producida en la EM en la que se observan numerosos macrófagos en el área de la lesión.

### **a. Etiología.**

La EM es una enfermedad de etiología aún desconocida, aunque se presume un origen autoinmune y multifactorial, en la que se han descrito varios factores de susceptibilidad

genética y ambiental. Teniendo en cuenta la complejidad de la enfermedad y la participación de diversos mecanismos etiológicos, tanto genéticos como ambientales, es lógico suponer que pueda existir una alteración en la regulación epigenética (mecanismos que regulan la expresión génica son modificar la secuencia del ADN) que participe en su desarrollo.

Existe un factor genético de susceptibilidad de padecer EM, pero la presencia de factores ambientales que provoquen cambios epigenéticos parecen imprescindibles para el desarrollo de la enfermedad.

Así pues, estudios epidemiológicos y de agregación familiar sugieren que hay una predisposición genética para padecer esta enfermedad. Sin embargo, hasta la fecha, el único locus asociado de forma consistente con la EM es el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). (Esta predisposición se ha asociado al haplotipo DR2, el cual determina un riesgo de desarrollar EM).

Pero el desarrollo de nuevas tecnologías como las matrices o *arrays* de polimorfismos han permitido identificar nuevos genes candidatos localizados fuera de la región CMH, de modo que, la EM es una enfermedad poligénica en la que cada uno de los genes contribuye con un riesgo diferente a su desarrollo.

Por otro lado, actualmente se habla de tres factores de riesgo ambiental para la EM y los efectos que estos puedan ejercer sobre los diferentes mecanismos de regulación epigenética<sup>2</sup>:

**i. El tabaco:**

Se ha relacionado el hábito tabaquico con un aumento de la frecuencia de recaídas y del número de lesiones cerebrales activas en la RM craneal de los pacientes con esta enfermedad. Por otro lado, en un estudio llevado a cabo por Kjersti Aagaard et al., analizaron el patrón de metilación del ADN, mediante la técnica de PCR, en dos grupos de sujetos fumadores y no fumadores, encontrando alteraciones en la metilación del ADN en 25 genes de los no fumadores y en 438 genes de los fumadores<sup>2</sup>.

Por otra parte, también se han evaluado los efectos del tabaco en la respuesta a diferentes fármacos modificadores de la historia natural de la enfermedad. En 2014, Hedström et al. demostraron, en un estudio con 695 pacientes en tratamiento con IFN  $\beta$ -1a, que los fumadores activos tienen mayor probabilidad de desarrollar anticuerpos neutralizantes frente al IFN $\beta$ -1a comparados con los no fumadores (OR=1,9). En otro estudio, estos mismos autores encontraron también mayor probabilidad de desarrollar anticuerpos antinatalizumab en los pacientes fumadores tratados con natalizumab<sup>3</sup>.

## **ii. Vitamina D:**

El déficit de vitamina D es uno de los factores de riesgo destacados en el desarrollo de la EM. Esto se debe a que la vitamina D es un potente regulador de la respuesta inflamatoria e inmunomoduladora del cuerpo. Aunque el mecanismo por el cual la vitamina D produce esos cambios es aún incierto, un estudio realizado por Joshi et al. sugiere que podría deberse a modificaciones epigenéticas. En dicho estudio se analizaron los efectos de la 1,25(OH)2D3 (forma activa de la vitamina D) en la producción humana de IL-17A mediante células T CD4+, y lo que se observó fue que la 1,25(OH)2D3 inhibe directamente el locus del IL-17 responsable de la transcripción de la citoquinas proinflamatorias mediante la modificación de la histona deacetilasa 2 en la región promotora del IL17A<sup>2</sup>.

## **iii. Virus Epstein Barr (VEB):**

El antígeno extraíble del VEB presenta una correlación patológica directa con la aparición de la EM. Se ha asociado la infección por dicho virus con cambios epigenéticos en las células infectadas. Estos cambios epigenéticos se asocian con la expresión de microARNs. La expresión del miARN-142-3p en los pacientes con EM, se ha vinculado con una mayor tolerancia inmune, mientras que la expresión de miARN-155 se asocian con una mayor diferenciación de células T e inflamación del SNC<sup>2</sup>.

## **b. Patogenia de la esclerosis múltiple.**

Antiguamente se pensaba que la enfermedad estaba mediada por los linfocitos CD4-Th1, pero actualmente se reconoce la participación de por lo menos los Th1 y los Th17. Las citoquinas inflamatorias liberadas por los linfocitos Th1 incluyen el IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , y la IL-2. Éstas activan fundamentalmente a macrófagos que liberan más citoquinas y mediadores solubles que perpetúan la inflamación. Por otra parte, las citoquinas inflamatorias IL-17A, IL-17F e IL22, secretadas por los Th17 promueven la infiltración con neutrófilos, que a su vez también potencian la cascada inflamatoria. Los linfocitos CD8+, por su parte, también han demostrado actuar en la patogenia de la enfermedad, tanto a través de la secreción de más citoquinas inflamatorias, como por daño directo por lisis celular. Y por último hay que reconocer la participación de los linfocitos B, que podría ser a través de: la síntesis de auto-anticuerpos contra estructuras de la mielina o del axón, o bien, funcionando como células reguladoras mediante la producción de citoquinas o como células presentadoras de antígenos.

En relación con el daño axonal, además de un daño axonal de carácter agudo en relación con la placa aguda de inflamación-desmielinización, existe un daño axonal que se produce con

independencia de estas placas y que parece sería el principal responsable de la discapacidad desarrollada por el paciente<sup>4</sup>.

### **c. Síntomas.**

Los síntomas varían porque la localización y magnitud de cada ataque puede ser diferente (los episodios pueden durar días, semanas o meses). Los ataques van seguidos de períodos de reducción o ausencia de los síntomas (remisiones). La fiebre, los baños calientes, la exposición al sol y el estrés pueden desencadenar o empeorar los ataques. Es común que la enfermedad reaparezca (recaída) o puede continuar empeorando sin períodos de remisión.

La esclerosis múltiple es una enfermedad que puede dañar células nerviosas tanto del cerebro como de la médula espinal, por lo que puede afectar a diferentes partes del organismo<sup>5</sup>.

#### ➤ Tipos de síntomas:

Los síntomas musculares son unos de los primeros en desarrollarse. Se hacen notorios tras un primer brote de la enfermedad y pueden agravarse según el desarrollo de la enfermedad, algunos de los más comunes son: pérdida del equilibrio, espasmos musculares dolorosos, hormigueo, entumecimiento, problemas en los movimientos de las extremidades o para caminar, problemas en la coordinación, temblores y debilidad.

Los síntomas vesicales e intestinales como estreñimiento, escape de las heces, dificultad para empezar a orinar junto con necesidad frecuente y urgencia intensa o escape de orina.

También se distinguen síntomas cerebrales y neurológicos como disminución de la capacidad de atención, pérdida de memoria, dificultad para razonar, depresión, mareos, hipoacusia y dificultad en el habla o para deglutir. Otros de los síntomas que se pueden dar son síntomas oculares como visión doble, molestia en los ojos, movimientos oculares rápidos e incontrolables y pérdida de visión. Y síntomas sexuales como impotencia masculina o problemas de lubricación vaginal.

La fatiga también es un síntoma común y molesto a medida que la EM progresa y con frecuencia es peor al final de la tarde<sup>5</sup>.

### **d. Evolución.**

Dependiendo del desarrollo de los síntomas, se han establecido cuatro formas diferentes del transcurso de la enfermedad, descritos por la *National Multiple Sclerosis Society*:

### Esclerosis múltiple recurrente progresiva:

Es una forma de la enfermedad caracterizada por brotes de síntomas seguidos de desaparición de los mismos en un patrón recurrente. El tipo más común.

### Esclerosis múltiple progresiva secundaria:

Es una variante que cursa con una esclerosis remitente-recurrente inicial en la que, repentinamente, comienza una fase de declive sin períodos de remisión.

### Esclerosis múltiple progresiva primaria:

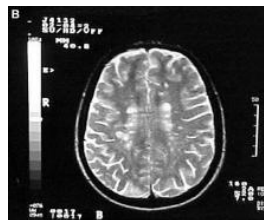
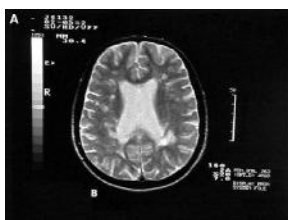
En este caso, los síntomas desencadenan una discapacidad progresiva y la enfermedad no cursa con brotes repentinos.

### Esclerosis múltiple remitente-recurrente: Esta modalidad

se caracteriza por ataques impredecibles que pueden o no desembocar en discapacidad, seguidos de periodos de remisión<sup>6</sup>.

#### **e. Diagnóstico.**

El diagnóstico de la esclerosis múltiple es complejo, ya que los síntomas pueden confundirse con otras muchas patologías neurológicas, por lo que deben hacerse pruebas para descartarlas. Se realiza, principalmente, mediante la historia clínica y la exploración neurológica del paciente. Las técnicas que apoyan el diagnóstico son técnicas de imagen, como la resonancia magnética, el estudio del líquido cefalorraquídeo, obtenido a través de una punción lumbar, y el estudio de los potenciales nerviosos evocados, a través de un electroencefalograma<sup>7</sup>.



Figuras 3 y 4. Imágenes de lesiones hipointensas e hiperintensas en RMN.

#### **f. Tratamiento.**

No existe ningún tratamiento eficaz que frene completamente la evolución de la EM y aún no contamos con fármacos que estimulen y promuevan la remielinización. Actualmente el tratamiento de la EM se puede dividir en las siguientes categorías: tratamiento de los brotes,

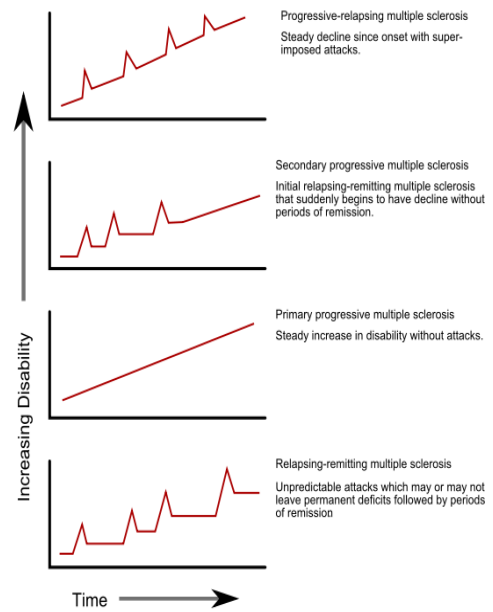


Figura 2: distintos tipos de progresión de la EM.

tratamientos modificadores de la enfermedad y tratamiento sintomático, además de la rehabilitación<sup>8</sup>.

✚ Tratamiento de los brotes: Los glucocorticoides representan la primera línea ante la aparición de un brote. Se administran por vía intravenosa a altas dosis durante 3-5 días. Reducen la intensidad y acortan la duración de los ataques, aunque no se ha demostrado que afecten la evolución a largo plazo<sup>8</sup>.

✚ Tratamiento sintomático: Los síntomas asociados a los brotes de la EM tienen una importante repercusión en la calidad de vida y en la capacidad funcional de los pacientes. Por ello, se deben combatir desde una perspectiva multidisciplinar. La espasticidad se puede tratar con baclofeno, gabapentina, tizanidina, toxina botulínica o rizotomía como última opción. Para tratar la fatiga se deben evitar factores que la agravan, como las elevadas temperaturas, el dolor o una intensa actividad (el único fármaco que ha demostrado ser eficaz es la amantadina). Dependiendo del tipo de dolor se pueden usar tanto antiepilépticos como la carbamazepina o antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina. Para la disfunción vesical se administran anticolinérgicos para evitar la hiperreflexia del detrusor. En cuanto a la hiperreflexia uretral, los fármacos de primera línea son los  $\alpha$ -bloqueantes como la tamsulosina o la doxazosina.

Para la ataxia y temblor se usarán isoniacida, carbamacepina o levetiracetam. Y en cuanto a la depresión se usarán ATC o los ISRS como la fluoxetina o paroxetina junto con terapia cognitiva conductual<sup>8</sup>.

✚ Tratamiento modificador de la enfermedad: Su principal objetivo es reducir el número de brotes y sus secuelas, así como frenar la evolución de la enfermedad. Algunos de los fármacos empleados son: Interferón beta (IFN  $\beta$ ), acetato de glatirámico (AG), natalizumab, o mitoxantrona<sup>8</sup>.

Estos fármacos son especialmente eficaces en las formas remitente-recidivante y progresivas secundarias, siendo los más usados el IFN  $\beta$  y el acetato de glatirámico.

El IFN  $\beta$  y el AG son fármacos inmunomoduladores, mientras que el natalizumab y la mitoxantrona son inmunosupresores.

El tiempo mínimo para determinar si ha habido respuesta es de 6-12 meses. Si tras este tiempo no se aprecia una mejoría, en el caso de IFN  $\beta$  está indicado incrementar la dosis, mientras que si ocurre con el acetato de glatirámico se debe cambiar por IFN  $\beta$ .

Estos fármacos, suelen provocar unos efectos adversos similares a los de la gripe, prevenibles con la administración de AINES o paracetamol. Por otro lado, entre un 6-8% de los pacientes generan una importante intolerancia que obliga a la suspensión de dichos fármacos.

El anticuerpo natalizumab, debido a su asociación con leucoencefalopatía multifocal progresiva, se usa en pacientes en los que ha fallado el tratamiento anterior o en formas muy agresivas. Lo mismo ocurre con la mitoxantrona dado su potencial toxicidad cardíaca. A pesar de ser menos eficaces, se pueden usar otros fármacos inmunosupresores como corticoides, azatioprina, metotrexato o ciclofosfamida<sup>8</sup>.



Figura 5. Algoritmo de escalado terapéutico en el tratamiento de EM<sup>9</sup>.

#### **+** Otros tratamientos:

La rehabilitación está recomendada por proporcionar evidentes beneficios físicos, además de prevenir complicaciones y mejorar la calidad de vida del paciente. Es más que aconsejable que el programa rehabilitador se inicie en las primeras fases evolutivas de la enfermedad.

Existen, además, una amplia gama de tratamientos en fase experimental que permiten albergar cierto optimismo respecto a la evolución de la enfermedad. Desde hace varios años están en marcha numerosos estudios y ensayos clínicos enfocados hacia la terapéutica de la esclerosis múltiple. También es importante mencionar los tratamientos psicológicos que ayudan al enfermo a superar las dificultades de la EM<sup>9</sup>.

### **3.- MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica exhaustiva, y revisión de artículos científicos desde el año 2009 hasta el 2015 tanto en inglés como en español recurriendo tanto a bases de datos como “*Medline*” o “*Science Direct*”, como a páginas webs relacionadas con la enfermedad, y libros especializados citados en la bibliografía.

### **4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.**

Hace 170 años que se describió por primera vez la esclerosis múltiple, 60 años que se conoce su origen autoinmune y solo 30 que se dispone de tratamientos que intentan limitar o evitar el daño<sup>10</sup>.

El pronóstico de la EM ha mejorado de manera significativa después de la aprobación del primer interferón  $\beta$  (IFN  $\beta$ ) en 1993. En la actualidad, el arsenal terapéutico disponible puede englobarse en dos grandes grupos de fármacos: aquellos con actividad inmunomoduladora (IFN  $\beta$ , acetato de glatirámero (AG), inmunoglobulinas intravenosas y plasmaféresis) y aquellos con actividad inmunodepresora (natalizumab, mitoxantrona, azatioprina, metotrexato y ciclofosfamida). Tanto los fármacos de primera línea (IFN  $\beta$  y AG) como los de segunda (natalizumab y mitoxantrona) han demostrado reducir el número de brotes y/o la progresión de la discapacidad, así como mejorar la calidad de vida del paciente, por lo que ha sido aprobada su comercialización para el tratamiento de la EM en España<sup>11</sup>.

La introducción de los **IFN $\beta$ s** en el tratamiento de la EM ha supuesto un gran avance; son fármacos eficaces, capaces de reducir la frecuencia y gravedad de las recaídas, además de mejorar los parámetros de la enfermedad medidos por RMN. Sin embargo, existe cierta controversia en lo que se refiere a la dosificación, vía y frecuencia de administración óptimas.

Los interferones son citoquinas con acciones antivirales, antiproliferativas y antitumorales, pero entre ellos, difieren en sus características inmunomoduladoras.

En la actualidad, hay 3 productos autorizados con IFN $\beta$  como principio activo: Betaferón®, a base de IFN $\beta$ -1b, y Avonex® y Rebif®, que contienen IFN $\beta$ -1a.

**Tabla I.** Características básicas de los interferones  $\beta$  empleados en el tratamiento de la esclerosis múltiple

| Tipo                         | IFN $\beta$ -1a               | IFN $\beta$ -1b                       |                                  |
|------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| Nombre comercial             | Avonex®                       | Rebif®                                | Betaferón®                       |
| Número de aminoácidos        | 166                           | 166                                   | 165                              |
| Aminoácido en 17             | Cisteína                      | Cisteína                              | Serina                           |
| Glucosilación                | Sí                            | Sí                                    | No                               |
| Origen                       | Células CHO, rADN             | Células CHO, rADN                     | <i>E. coli</i> , rADN            |
| Administración               | IM                            | SC                                    | SC                               |
| Excipientes-estabilizantes   | Albúmina                      | Manitol y albúmina                    | Dextrosa y albúmina              |
| Tampón                       | Fosfato, pH=7,2               | Acetato, pH=5,0-5,5                   | Cloruro sódico, pH=7,1-7,8       |
| Dosis ( $\mu$ g/MUI)         | 30 $\mu$ g/6 MUI <sup>1</sup> | 20-40 $\mu$ g / 6-12 MUI <sup>1</sup> | 250 $\mu$ g / 8 MUI <sup>1</sup> |
| Frecuencia de administración | 1 vez / semana                | 3 veces / semana                      | Días alternos                    |

<sup>1</sup> MUI= Millounits III

El mecanismo de acción de los IFN $\beta$  en la EM no se conoce con detalle. El efecto sobre la respuesta inmune puede estar mediado por la inhibición de la producción de IFN $\gamma$  y de sus acciones sobre células presentadoras de antígenos y células T supresoras. También pueden intervenir otros mecanismos en sus efectos sobre la EM: inhibición de la expresión de metaloproteasas, regulación de citoquinas proinflamatorias, como el TNF- $\alpha$ , o inhibición de la activación de células T.

A las dosis y frecuencias de administración autorizadas, las tres especialidades autorizadas tienen una eficacia muy similar<sup>12</sup>.

El **acetato de glatirámero (AG)** es un péptido sintético creado por polimerización de L-glutamato, L-alanina, L-lisina y L-tirosina, con una estructura similar a la proteína básica de la mielina. Su mecanismo de acción aún no es del todo conocido, aunque se cree que el mecanismo terapéutico principal parece ser la inducción de las células supresoras Th2, aunque también se han descrito otros como la liberación en respuesta al AG de determinados factores neurotróficos que protegen a las neuronas y los axones en el área lesionada.

El AG ha demostrado a través de varios ensayos clínicos que es capaz de disminuir el número de brotes clínicos, el número de lesiones en la resonancia magnética cerebral y la progresión a la discapacidad en la EMRR.

El AG supone una alternativa terapéutica en aquellos pacientes que no se han beneficiado del IFN $\beta$ , ya sea por mala tolerancia o por respuesta subóptima<sup>13</sup>.

El acetato de glatirámero se administra por vía subcutánea y se comercializa bajo el nombre de Copaxone®<sup>10</sup>.

El **natalizumab** es un anticuerpo monoclonal antagonista de la  $\alpha$ 4-integrina (molécula de adhesión que se encuentra en la superficie de los leucocitos, inhibiendo así su paso al SNC a través de la BHE)<sup>14</sup> y es el primer miembro de una nueva clase de inhibidores selectivos de moléculas de adhesión que ha sido autorizado para el tratamiento de la EMRR. En Europa está indicado para el tratamiento de los pacientes que han fracasado con el tratamiento de primera línea (IFN $\beta$  y acetato de glatirámero) o que presentan una forma agresiva de la enfermedad. Diversos ensayos han demostrado su eficacia en la reducción de la tasa anual de brotes y en la limitación de la progresión de la enfermedad<sup>15</sup>.

Se administra en perfusión vía intravenosa y se comercializa bajo el nombre de Tysabri®<sup>10</sup>.

La **mitoxantrona** pertenece al grupo de antineoplásicos o inmunosupresores cuya misión, hasta hace poco, ha sido el tratamiento de diferentes tumores y cánceres del organismo. Esta sustancia es un inhibidor de la ADN topoisomerasa II, que interactúa con el ADN de las células y provoca su agregación y compactación, lo que genera y libera sustancias oxidantes que ocasionan la rotura del ADN y provocan la detección de la mitosis, conduciendo a la célula a la apoptosis.

En la EM se cree que la mitoxantrona actúa sobre los linfocitos T, inhibiendo la proliferación de los linfocitos T citotóxicos, disminuyendo la actividad de los T *helper* y aumentando la actividad de los T supresores. También actúa sobre los linfocitos B, inhibiendo su función y la secreción de anticuerpos, y sobre los macrófagos, inhibiendo la degradación de la mielina mediada por éstos<sup>16</sup>. Se administra por infusión intravenosa y se comercializa bajo el nombre de Novantrone® (Clorhidrato de mitoxantrona)<sup>10</sup>.

A pesar de todos estos tratamientos, no existe ninguno que frene completamente la evolución de la EM. A esto hay que añadirle que tampoco tienen efecto sobre las lesiones ya establecidas en los enfermos. Por ello, es muy importante iniciar dicho tratamiento lo más rápido posible, antes de que aparezcan discapacidades irreversibles<sup>8</sup>.

#### ✚ **Avances en el tratamiento de la esclerosis múltiple.**

Hoy en día, los nuevos logros en la investigación y en el tratamiento de la EM son fundamentales para mejorar la calidad de vida de las personas con EM, ya que, como se ha mencionado, no hay un tratamiento definitivo para esta patología<sup>10</sup>.

Los nuevos fármacos para el tratamiento de la EM pueden agruparse en dos grandes familias: fármacos orales o anticuerpos monoclonales. Muchos de ellos están comercializados en España para el tratamiento de otras enfermedades (teriflunomida, cladribina intravenosa, rituximab, ofatumumab y alemtuzumab), mientras que la cladribina oral y la dalfampridina ya están comercializados en otros países para el tratamiento de la EM<sup>11</sup>.

#### ► **Fármacos orales:**

1. **Fingolimod:** Es el primer fármaco oral comercializado en España (noviembre de 2011) para el tratamiento de la EM. Presenta una estructura similar a la esfingosina, lo que permite ser fosforilado por la esfingosina-cinasa para dar lugar a fingolimod fosfato, su metabolito activo. Esta molécula actúa como un antagonista de los receptores de esfingosina 1 fosfato (S1P) situados en los linfocitos, impidiendo que estas células salgan de los ganglios linfáticos, atraviesen la barrera hematoencefálica y causen una lesión mayor sobre el tejido nervioso. Una de las ventajas del fármaco es la de no comportarse como inmunodepresor, ya que no destruye los linfocitos, sino que los redistribuye. Además, podría tener un cierto efecto neuroprotector. Las indicaciones del fingolimod son las mismas que las de natalizumab. En cuanto a las reacciones adversas descritas durante el tratamiento con fingolimod son principalmente de naturaleza cardiovascular, por ello, aunque el balance riesgo-beneficio es favorable, son necesarias medidas de monitorización de los pacientes tras la administración de la primera dosis<sup>11</sup>.
2. **Laquinimod:** Es un fármaco derivado del roquinimex, molécula que ya había sido estudiada en 1999 para el tratamiento de la EM, pero los ensayos clínicos en fase III se interrumpieron debido a la aparición de eventos adversos cardiacos graves. Su mecanismo de acción, como ocurre con otros fármacos, no es único. Por un lado, ejerce un efecto antiinflamatorio al reducir la infiltración de los linfocitos y macrófagos y aumentar la inhibición de las citocinas, y por otro, presenta propiedades neuroprotectoras. Al igual que el anterior, no se

comporta como inmunodepresor. Actualmente se encuentra en la fase final de desarrollo de dos ensayos clínicos. En ambos, laquinimod ha demostrado eficacia para reducir tanto la tasa anual de recaídas como la discapacidad funcional del paciente en comparación con placebo<sup>11</sup>.

3. **Teriflunomida:** la teriflunomida es el metabolito activo de la leflunomida, fármaco autorizado en España para la artritis reumatoide y la artritis psoriásica. Este fármaco actúa como un inmunosupresor por su capacidad para inhibir la síntesis de pirimidinas y, por tanto, la proliferación de los linfocitos B y T.

Este fármaco está siendo evaluado en el tratamiento de la EMRR, siendo sus efectos adversos más frecuentes: diarrea, náuseas, debilitamiento capilar y elevación de las transaminasas<sup>11</sup>.

4. **BG-12 (dimetil fumarato):** El BG-12 protege a las células del SNC del estrés oxidativo y de la muerte neuronal por medio de la activación de la vía Nrf-2. Dicha vía ha demostrado tener propiedades neuroprotectoras y antiinflamatorias, y su activación en pacientes con EM podría prevenir el daño celular y la pérdida de tejido. Estudios con dicho fármaco demostraron una reducción de la tasa anual de recaídas y de la tasa de progresión de la discapacidad a los 2 años<sup>11</sup>.

5. **Dalfampridina:** Aunque no modifica la evolución de la enfermedad, la dalfampridina ha demostrado eficacia para mejorar la marcha en estos enfermos. Este fármaco bloquea los canales de K<sup>+</sup> de las neuronas, lo que parece mejorar la conducción de las señales nerviosas que tienen la vaina de mielina dañada.

Entre los efectos adversos que puede producir están las convulsiones, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o antecedentes de convulsiones<sup>11</sup>.

#### ► **Anticuerpos monoclonales:**

1. **Rituximab:** Es un anticuerpo dirigido contra el antígeno de superficie CD20 que se encuentra presente solo en células pre-B y linfocitos B maduros, y no en las células madre o células plasmáticas. Este anticuerpo induce la lisis celular de estas poblaciones linfocitarias. En los ensayos clínicos llevados a cabo con dicho anticuerpo frente a placebo se está viendo, en pacientes con EMRR, durante un año, la reducción en un 91% en el número total de lesiones que se alcanzaban con gadolinio. Por otra parte, otros ensayos llevados a cabo con el mismo, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tiempo de progresión confirmada entre rituximab y placebo. El desarrollo clínico en la EM continúa actualmente a través de un anti-CD20 humanizado, el ocrelizumab, y de un anti-CD20 humanizado, el ofatumumab<sup>11</sup>.

2. **Daclizumab:** disminuye la actividad de los linfocitos T mediante su unión al receptor CD25. Además, presenta, como efecto innovador, capacidad de aumentar las células CD56, un subtipo de los linfocitos NK que podrían considerarse en un futuro marcadores de buena respuesta.

Ensayos clínicos frente a placebo y en combinación con IFN  $\beta$ , en pacientes con EMRR y EMPS que se hallaban en tratamiento inmunomodulador estable, demostraron una reducción del 72% en el número medio de lesiones que realizaban con gadolinio para una dosis de daclizumab de 2mg/kg/2 semanas, y sin resultados estadísticamente significativos para los parámetros clínicos (brotes, discapacidad) en comparación con la rama de placebo más IFN $\beta$ <sup>11</sup>.

3. **Alemtuzumab:** es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD52. Presenta un efecto citotóxico, reduciendo a largo plazo los niveles de linfocitos T, linfocitos B, NK y monocitos. Su eficacia ha sido evaluada en EC, mostrando una mayor eficacia de alemtuzumab comparado con IFN  $\beta$ -1a subcutáneo en pacientes con EMRR tanto en la reducción del riesgo de progresión sostenida de la discapacidad como en la tasa anual de recidivas. Los principales efectos secundarios descritos fueron la enfermedad tiroidea autoinmune en el 25-30% de pacientes, y la trombocitopenia autoinmune, a causa de la cual falleció un paciente en el estudio<sup>11</sup>.

Este mismo marzo de 2015 se comercializó Lemtrada® (alemtuzumab) 12 mg concentrado para solución para perfusión, indicado en paciente adultos con EMRR.

#### ✚ Otros tratamientos.

##### ◆ Cannabis:

La actividad psicotrópica y terapéutica de los cannabinoides se debe a que son ligandos de una familia de receptores exclusiva. Actualmente se conocen dos, el CNR1 y el CNR2, receptores acoplados a proteínas G.

##### Receptor CNR1:



Este receptor se encuentra principalmente en el sistema nervioso, reconociéndose su presencia en varias zonas del encéfalo, en la médula espinal y en numerosos órganos y glándulas.

En el sistema nervioso se encuentran expresados en neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas, actuando como neuromodulador inhibiendo la liberación de uno u otro neurotransmisor en función de las necesidades de cada momento.

### Receptor CNR2



A diferencia del anterior, el receptor CNR2 se expresa en mayor medida en células del sistema inmune, sobre todo en macrófagos, aunque también se ha hallado en monocitos y en linfocitos B y T.

En el tratamiento de la esclerosis múltiple con opioides está actualmente en estudio y los resultados de los ensayos llevados a cabo son variados, dependiendo del síntoma de la enfermedad que se pretenda tratar. Se ha descubierto su utilidad frente a la espasticidad provocada por esta enfermedad. El tratamiento sintomático tradicional de la espasticidad provocada por la esclerosis tiene numerosas limitaciones y no siempre es efectivo, además de que la utilización real del mismo por parte de los pacientes es inferior a la esperable.

Durante los ensayos clínicos se empleó una mezcla de THC y CBD en proporción 1:1, administrado mediante pulverización sobre la mucosa oral, bajo el nombre comercial de Sativex®, fármaco comercializado en varios países, entre ellos España.



Figura 5: presentación del Sativex®.

El THC actúa como agonista parcial sobre los receptores CNR1

y CNR2, aunque tiene más afinidad por el primero. A esta molécula se deben los efectos antiespásticos, pero también los efectos psicotrópicos. El CBD, sin embargo, tiene una menor actividad sobre los receptores y antagoniza los efectos psicotrópicos, además de potenciar la acción antiinflamatoria del THC, de forma que ambos compuestos actúan de forma sinérgica. Ambos compuestos son muy lipófilos y se absorben con rapidez, distribuyéndose por el tejido adiposo, lo que explica que tengan una semivida prolongada. Sufren metabolismo hepático y los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos varían de un paciente a otro, lo que hace necesario un ajuste de dosis<sup>17</sup>.

La eficacia del fármaco se ha demostrado en varios ensayos clínicos de corta y larga duración, la mayoría de ellos aleatorizados, controlados con placebo y siguiendo un método de doble ciego y todos ellos han dado como resultado una notable mejoría de los síntomas de espasticidad asociada a esclerosis respecto al placebo. Los efectos psicotrópicos han sido detectados con muy baja frecuencia en los pacientes que siguieron el tratamiento con Sativex®<sup>18</sup>. Tampoco se han observado fenómenos de tolerancia, ni síndrome de abstinencia tras la retirada del fármaco. No se han descrito conductas de abuso por parte de los pacientes, lo que sugiere que la dependencia de Sativex® es improbable. La dosis va aumentando gradualmente la dosis hasta un máximo de 12 pulverizaciones diarias. La dosis media en los ensayos clínicos ha sido de ocho pulverizaciones al día<sup>19</sup>.

Sativex® también es usado por pacientes de esclerosis múltiple para aliviar, además de la espasticidad, el dolor neuropático, la vejiga hiperactiva y otros síntomas, aunque no hay ensayos clínicos específicos que demuestren la eficacia del fármaco frente a los mismos<sup>19</sup>.

Además, existen otros fármacos a base de cannabinoides, como el dronabinol, un isómero purificado del THC comercializado como Marinol®, y la nabilona (Cesamet®), un cannabinoide sintético. Son empleados fundamentalmente para las náuseas producidas por la quimioterapia y la anorexia asociada a SIDA, según las indicaciones de la FDA estadounidense (*Food and Drug Administration*)<sup>20</sup>.

#### ◆ **Estatinas:**

La simvastatina, de la familia de las estatinas, es un fármaco para reducir el colesterol que, cuando se toma en dosis altas (80 mg al día), puede retrasar la progresión de la EM, de acuerdo con los resultados del ensayo clínico en fase 2 publicados en marzo de 2014 en la revista *The Lancet* (Chataway et al., 2014).

Además de los efectos sobre el colesterol, se ha visto en estudios que las estatinas actúan sobre el CMH II, restringiendo así la presentación de antígenos, inhiben la activación y la proliferación de los linfocitos T e inducen la transformación de los linfocitos Th1, forma pro-inflamatoria, a Th2. Además, las estatinas bloquean la expresión de las moléculas de adhesión, inhibiendo así la migración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica, lo que las hace candidatas para un futuro uso en la esclerosis múltiple.

La simvastatina con su excelente perfil de seguridad, presenta propiedades inmunomoduladoras y neuroprotectoras, que la hace un excelente candidato para tratar la EMSP. En estudios en fase 2 llevados a cabo con dicha simvastatina, los investigadores observaron que, después de 2 años, los 70 afectados de EM secundaria progresiva tratados con simvastatina mostraron una reducción de un 43% en la tasa de atrofia cerebral anual en comparación con las 70 personas a las que se suministró placebo. Incluso mostraron una “ligera pero significativa” desaceleración de la progresión de la discapacidad<sup>21</sup>.

#### ✚ **Fisioterapia y rehabilitación.**

A pesar de los avances, ninguno de los medicamentos disponibles es curativo ni logra que remitan las recaídas. De este modo, la fisioterapia constituye una de las principales medidas, al poder beneficiar al paciente tratando las secuelas que se presentan, mejorando la calidad de vida<sup>22</sup>.

- Objetivos del tratamiento fisioterapéutico: Reeducar y mantener todo el control voluntario disponible, así como las reacciones de equilibrio y enderezamiento; mantener la amplitud

completa del movimiento de todas las articulaciones y tejidos blandos, enseñando al paciente y/o familiar estiramientos adecuados para prevenir contracturas; inhibir cualquier tono anormal; entrenar el equilibrio y la coordinación; mantener el buen estado de la musculatura, fortaleciendo siempre que se pueda los grupos musculares que proporcionan estabilidad y control postural; incorporar técnicas de tratamiento en la forma de vida relacionándolas con actividades diarias adecuadas, suministrando de este modo una forma para mantener toda mejoría que se obtenga; estimular toda experiencia sensitiva y perceptual, manteniendo la experiencia del movimiento normal así como la percepción e integración del esquema corporal; entrenar la marcha así como actividades aeróbicas suaves, siempre respetando y teniendo presente la fatigabilidad del paciente<sup>22</sup>.

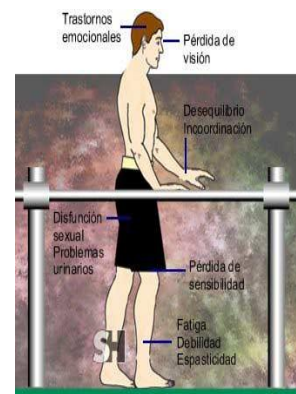
- Medidas preventivas generales: No hay dos pacientes iguales en sus circunstancias o en sus síntomas, así que dos tratamientos no pueden ser iguales. Sin embargo, hay ciertos problemas comunes a la mayoría de los pacientes con incapacidad que es posible anticipar y prevenir<sup>22</sup>.

- Pies en flexión plantar: Puede prevenirse en acortamiento del tendón de Aquiles evitando el uso de un patrón total de extensión para soportar el peso; prestando atención a la postura de los pies cuando está sentado; y poniéndose diariamente de pie si la marcha ya no es funcional.

- Patrón predominante de extensión y aducción de las extremidades inferiores: Un patrón de extensión total puede ser inhibido entrenando correctamente el soporte del peso a través de una rodilla móvil; prestando especial atención a la adecuada flexión de la cadera al sentarse. Y con el uso de la postura de sentado como sastre para estirar los aductores.

- Contractura en flexión de la rodilla: Se puede prevenir si los tendones de hueso poplíteo son estirados, tocando los dedos de los pies, mientras el paciente sentado mantiene ambas rodillas extendidas.

- Contracturas en flexión de la cadera: El acortamiento de los flexores de la cadera pueda prevenirse asegurando una buena extensión de cadera durante la marcha, o mediante la permanencia en bipedestación. Debe estimularse la adopción diaria de la posición en decúbito prono.



- Columna torácica flexionada: Puede evitarse una mala postura del tronco por extensión dorsal activa en posición de sedestación y en decúbito prono; estiramiento en posición en decúbito supino sobre una almohada o sentado con apoyo posterior de manos.
- Flexión y rotación interna de los hombros: La limitación al nivel de los hombros puede contrarrestarse entrenando las reacciones de equilibrio y elevando totalmente el hombro de forma autoasistida.
- Posiciones fijas en la cabeza: Debe evitarse el uso de posiciones fijas de la cabeza entrenando reacciones de equilibrio y posturales adecuadas y previniendo la utilización de patrones anormales de movimiento<sup>22</sup>.

#### **Tratamiento psicológico.**

El estado psicológico derivado de la presencia de factores tales como depresión, ansiedad, pérdida de las funciones cognitivas y actitud frente a la enfermedad (estrategias de afrontamiento) también repercute notoriamente en la calidad de vida de los pacientes.

La depresión ha demostrado ser uno de los factores con mayor impacto, se ha llegado a considerar como una variable independiente asociada al empeoramiento de la enfermedad en relación a la percepción de la salud y las limitaciones derivadas de la disfunción física. También se ha sugerido su posible implicación tanto como un factor intermedio en el efecto de la discapacidad sobre la salud mental/general, como un factor moderador de la repercusión de la discapacidad en la función física. Diversos estudios han mostrado la asociación entre la depresión y secuelas de la EM como fatiga, disfunción física, alteraciones cognitivas y dolor. Además, la depresión se ha relacionado con el deterioro cognitivo, peor adhesión al tratamiento inmunosupresor e incluso con la aparición de ideas suicidas.

Dada la importancia de las consecuencias de la depresión y su repercusión en la calidad de vida de los pacientes, debería realizarse una valoración sistemática del estado depresivo de los pacientes con EM después del diagnóstico y a lo largo de la enfermedad. En este contexto, se han propuesto diversas recomendaciones y algoritmos de manejo. Dichas recomendaciones y algoritmos se basan en la realización de una exploración inicial en el momento del diagnóstico utilizando el cuestionario BDI, seguida de una entrevista diagnóstica en profundidad incluyendo preguntas sobre la historia clínica previa de alteraciones depresivas en aquellos pacientes con puntuaciones del BDI  $\geq 13$ . En el caso de confirmarse el diagnóstico de depresión, los pacientes deberían tratarse con agentes antidepresivos o terapia cognitiva.

La ansiedad es otro de los factores que ha mostrado repercutir considerablemente en el empeoramiento de la CVRS de los pacientes con EM. La información disponible sugiere que la ansiedad podría considerarse como un factor intermedio en el efecto de la discapacidad (EDSS) en la salud mental/general. Además, la ansiedad modifica el efecto negativo de la discapacidad en tres de las cuatro escalas de la salud física del SF-36.

En las estrategias de afrontamiento utilizadas por los pacientes con EM existe una menor confianza en estrategias dirigidas al problema o en las estrategias de actitud positiva, y una mayor utilización de estrategias de afrontamiento por evitación. Además, otro estudio puso de manifiesto diferencias entre el tipo de EM: secundaria progresiva (EMSP) y primaria progresiva (EMPP). Los pacientes con EMSP presentaron peores condiciones en la función mental (depresión y ansiedad) y la mayoría de dominios de la CVRS (autocuestionario SEP-59), y tendieron a utilizar más estrategias de afrontamiento centradas en la situación emocional que estrategias dirigidas a la resolución de la causa del problema. Los pacientes con EMPP presentaron mejores condiciones y utilizaron preferentemente estrategias de afrontamiento de tipo instrumental dirigidas a la búsqueda de apoyo material para sobrellevar su enfermedad.

Además, las relaciones familiares pueden verse afectadas a consecuencia de las frecuentes discusiones y conflictos con las personas encargadas del cuidado de los pacientes. Pese a que este ámbito no se encuentra ampliamente estudiado, los datos disponibles confirman el impacto negativo de la enfermedad en la CVRS de los pacientes (SF-36) y de los cuidadores, en ambos casos, existe una mayor afectación del dominio mental de la CVRS.

Un estudio realizado en pacientes con EM recurrente-remitente (EMRR) con diagnóstico reciente y sin tratamiento mostró que los pacientes con empleo estable y al menos 13 años de escolarización presentaban mayor puntuación en la mayoría de los dominios del cuestionario MSQoL-54 de CVRS que los desempleados con un nivel de estudios bajo. No obstante, es importante resaltar que el desempleo incrementa la dificultad de adaptación y aumenta la percepción de la autoestima, y que los pacientes que continúan con su actividad laboral o académica presentan una mejor calidad de vida<sup>23</sup>.

## **5.-CONCLUSIONES:**

Hoy en día, el avance científico nos permite contar con diferentes tratamientos para la EM que hace unos años no teníamos y a pesar de que el tratamiento farmacológico es imprescindible para tratar de retrasar el avance de la enfermedad y mejorar el estado del paciente, por sí solo

no es suficiente, ya que aún no contamos con fármacos que reviertan el daño ni frenen totalmente el avance de la enfermedad, siendo de este modo la terapia fisioterapéutica y psicológica importantes coadyuvantes en el tratamiento.

Dentro de los tratamiento farmacológicos encontramos gran variedad, muchos de ellos en fases finales de investigación que parecen estar dando buenos resultados.

Así pues, el abordaje del tratamiento de la EM se basa, por un lado en el control de los síntomas que provoca la enfermedad, por otro, el tratamiento modificador de la enfermedad y por último, la rehabilitación del paciente tanto a nivel físico como psicológico.

## **6.- BIBLIOGRAFÍA.**

1. “U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health.” [internet]. Disponible desde: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/multiplesclerosis.html>
2. Iridoy Zulet M, et al. Modificaciones epigenéticas en neurología: alteraciones en la metilación del ADN en la esclerosis múltiple [internet]. Neurología. 2015. [citado el 24 de mayo de 2015]. Disponible en: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=0&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=295&ty=0&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=S0213-4853%2815%2900063-8.pdf&eop=1&early=si](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=0&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=295&ty=0&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=S0213-4853%2815%2900063-8.pdf&eop=1&early=si)
3. Maialen Arruti, Tamara Castillo-Triviño, Nerea Egüés, Javier Olascoaga. Tabaco y esclerosis múltiple [internet]. Neurología. 2015. [citado el 24 de mayo de 2015]. Disponible desde: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/6004/bn040169.pdf>
4. Anderton S, Liblau R. Regulatory T cells in the control of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Current Opinion in Neurology*. 2008 [citado el 19 de mayo de 2015]. 21: pp.:248–254.
5. ¿Cuáles son los síntomas de la EM? Federación Española para la Lucha contra la Esclerosis Múltiple.[internet] Disponible desde: [http://www.esclerosismultiple.com/esclerosis\\_multiple/EM\\_sintomas.php](http://www.esclerosismultiple.com/esclerosis_multiple/EM_sintomas.php)
6. Types of MS. National Multiple Sclerosis Society. Disponible desde: <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>
7. J. L. Carretero Ares, W. Bowakim Dib, J.M. Acebes Rey. *Medifam*, vol. 11. Núm. 9 “Actualización esclerosis múltiple” 2001 [internet]. Disponible desde: <http://scielo.isciii.es/pdf/medif/v11n9/colabora.pdf>
8. Martínez-Altarriba MC, et al. Revisión de la esclerosis múltiple (2). Diagnóstico y tratamiento. *Semergen* [internet]. 2014.[citado el 20 de mayo de 2015]. Disponible desde: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=0&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=40&ty=0&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=S1138-3593%2814%2900325-6.pdf&eop=1&early=si](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=0&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=40&ty=0&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=S1138-3593%2814%2900325-6.pdf&eop=1&early=si)
9. Tratamiento de la EM. Federación Española para la Lucha contra la Esclerosis Múltiple. [internet] Disponible desde: [http://www.esclerosismultiple.com/esclerosis\\_multiple/EM\\_tratamiento.php](http://www.esclerosismultiple.com/esclerosis_multiple/EM_tratamiento.php)
10. Laura G. Ruano, Monica L. Redondo, Jose M. Ramos Vega, Monserrat Roig Bonet. Guía de orientación en la práctica profesional de la valoración reglamentaria de la situación de dependencia en personas con esclerosis múltiples y otras enfermedades desmielinizantes [internet] 2011, Dic. [citado el 17 de mayo de 2015]; pp. 5-9. Disponible desde:

[http://www.dependencia.imserso.es/InterPresent2/groups/imserso/documents/binario/gv\\_em\\_emyed.pdf](http://www.dependencia.imserso.es/InterPresent2/groups/imserso/documents/binario/gv_em_emyed.pdf)

11. Ana de Lorenzo-Pinto, Carmen Guadalupe Rodrigues-Gonzalez, Arantza Ais-Larisgoitia. Nuevos tratamientos de la esclerosis múltiple. Medicina clínica [internet]. 2013. [citado el 20 de mayo de 2015]; 140(2): pp. 76-82. Disponible desde: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=90184303&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=2&ty=100&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=2v140n02a90184303pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90184303&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=2&ty=100&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=2v140n02a90184303pdf001.pdf)
12. F. Zaragoza García, M. Ibarra Lorente. Interferón beta (IFN $\beta$ ) como tratamiento de la esclerosis múltiple [internet]. Farmacia Hospitalaria.2002 [citado el 25 de mayo de 2015]; 26(5): pp.294-301. Disponible desde: <http://www.sefh.es/fh/2002/n5/6.pdf>
13. C. Oreja-Guevara, P.E. Bermejo, A. Miralle, et al. Acetato de glatirámico en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente no respondedores al interferón beta [internet]. Neurología. 2009 [citado el 25 de mayo de 2015]; 24(7): pp.435,437. Disponible desde: [http://www.researchgate.net/profile/Celia\\_Oreja-Guevara/publication/38097308\\_Glatiramer\\_acetate\\_in\\_interferon\\_beta\\_non\\_respondent\\_relapsing\\_remitting\\_multiple\\_sclerosis/links/0912f5117cb6ee04af000000.pdf](http://www.researchgate.net/profile/Celia_Oreja-Guevara/publication/38097308_Glatiramer_acetate_in_interferon_beta_non_respondent_relapsing_remitting_multiple_sclerosis/links/0912f5117cb6ee04af000000.pdf)
14. J. Río-Izquierdo, X. Montalban. Natalizumab en esclerosis múltiple [internet]. Neurología. 2009 [citado el 25 de mayo de 2015]; 49(5): pp.265-269. Disponible desde: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/4905/bc050265.pdf>
15. Livia Sousa, João de Sá, Maria José Sá, João José Cerqueira y Ana Martins-Silva. Estudio retrospectivo de la eficacia y seguridad del natalizumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple en Portugal [internet]. Neurología. 2014 [citado el 25 de mayo de 2015]; 59(9): pp.399-406. Disponible desde: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/5909/bm090399.pdf>
16. J.L. Ruiz-Peña, G. Izquierdo. Mitoxantrona, una nueva realidad [internet]. Neurología. 2003 [citado el 25 de mayo de 2015]; 36(7): pp. 668. Disponible desde: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/3607/o070698.pdf>
17. C. Oreja-Guevara. Esclerosis múltiple y cannabinoides. “*Tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple: nuevas perspectivas con el uso de cannabinoides.*” 2012
18. Y. Syed Y, McKeage K, Scott LJ. “*Delta-9-Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol (Sativex®): A review of its use in patients with moderate to severe spasticity due to multiple sclerosis.s*” 2014
19. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. “*Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients.*” 2004
20. Zajicek J, Ball S, Wright D, Vickery J, Nunn A, Miller D, Gomez Cano M, McManus D, Mallik S, Hobart J; CUPID investigator group. “*Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): a randomised, placebo-controlled trial.* 2013
21. Jeremy Chataway, et. al. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. The Lancet [internet]. 2014. [citado el 23 de mayo de 2015]; 383: pp. 2213-21. Disponible desde: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0140673613622424>
22. Fisioterapia neurológica. Tratamiento para pacientes con Esclerosis múltiple, [internet]. Disponible desde: <http://www.fisioterapianeurolologica.es/tratamientos/esclerosis-multiple.php>
23. Dr. Javier Olascoaga Urtaza. Revisión Servicio de Neurología del Hospital de Donostia. “*Calidad de vida y esclerosis múltiple.*” [internet]. Disponible desde: <http://www.psyciencia.com/wp-content/uploads/2014/11/Calidad-de-vida-y-esclerosis-m%C3%BAltiple.pdf>