



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
FORMULACIONES PARA LA ESCLEROSIS  
MÚLTIPLE: NO SÓLO DETENER LA  
ENFERMEDAD, TAMBIÉN REPARAR.**

Autor: Marta Oñaderra Medina

Fecha: Junio 2018

Tutora: Covadonga Álvarez Álvarez

## ÍNDICE:

1. RESUMEN.....	2
a. Abstract.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	2
3. OBJETIVOS.....	5
4. METODOLOGÍA.....	5
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	5
a. Tratamientos de administración oral para la esclerosis múltiple.....	6
i. Fingolimod (Gilenya®).....	6
ii. Teriflunomida (Aubagio®).....	6
iii. Dimetilfumarato (DMT) (Tecfidera®).....	7
iv. Cladribina (Mavenclad®).....	7
b. Tratamientos de administración parenteral para la esclerosis múltiple.....	8
i. Interferón beta.....	8
ii. Mitoxantrona (Novantrone®).....	8
iii. Acetato de glatirámico (Copaxone®).....	9
iv. Natalizumab (Tysabri®).....	9
v. Alemtuzumab (Lemtrada®).....	9
vi. Ocrelizumab (Ocrevus®).....	10
c. Nuevas líneas de investigación.....	11
i. Siponimod y ozanimod.....	11
ii. Anticuerpos monoclonales.....	11
iii. Remielinización.....	12
1. Fumarato de clemastina.....	14
2. GSK239512.....	14
3. Opicinumab.....	14
4. Fumarato de quetiapina.....	15
5. Domperidona.....	15
6. Biotina.....	15
7. Simvastatina.....	15
iv. Terapias basadas en células madre.....	16
1. Trasplante autólogo de células hematopoyéticas.....	16
2. Células madre mesenquimales.....	16
6. CONCLUSIÓN.....	17
7. BIBLIOGRAFÍA.....	17

## **RESUMEN**

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria y crónica del sistema nervioso central (SNC) que cursa con desmielinización y daño axonal de grado variable. Al principio, se suele manifestar con brotes en los que se observan diversas disfunciones neurológicas. Tras dichos brotes, el paciente puede recuperar de forma parcial o total las funciones neurológicas que se habían visto afectadas. Con el tiempo, la esclerosis múltiple evoluciona, por lo general, a una enfermedad progresiva, lo que desencadena en una importante pérdida de la calidad de vida.

Desafortunadamente, hoy en día no existe ningún tratamiento que permita la curación de la esclerosis múltiple. Las terapias aprobadas reducen el número de ataques, así como retrasan el progreso de la enfermedad. También se utilizan tratamientos para aliviar los síntomas principales como: fatiga, espasticidad, dolor neuropático, disfunción vesical...

No obstante, las nuevas líneas de investigación optan por el desarrollo de fármacos que permitan la recuperación de las lesiones axonales producidas por la evolución de la enfermedad, con el fin de encontrar su curación.

Palabras clave: esclerosis múltiple, tratamiento, remielinización, terapias modificadoras de la enfermedad, OPCs...

### **Abstract:**

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune, inflammatory and chronic disease of the central nervous system (CNS) that leads to demyelination and axonal damage of varying degree. At first, it usually manifests with outbreaks in which various neurological dysfunctions are observed. After these outbreaks, the patient can partially or fully recover the neurological functions affected. Over time, multiple sclerosis usually progresses to progressive disease, leading to a significant loss of quality of life.

Unfortunately, there is currently no treatment that can cure multiple sclerosis. Approved therapies reduce the number of attacks as well as slow down the progression of the disease. Treatments are also used to alleviate the main symptoms such as: fatigue, spasticity, neuropathic pain, bladder dysfunction...

However, the new lines of research opt for the development of drugs that allow the recovery of axonal lesions produced by the evolution of the disease, in order to find a cure.

Key words: multiple sclerosis, treatment, remyelination, disease modifying therapies, OPCs ...

## **INTRODUCCIÓN:**

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica del SNC mediada por el sistema inmunitario. Se caracteriza por ser un proceso inflamatorio, desmielinizante y neurodegenerativo que afecta principalmente a los nervios ópticos, tronco encefálico, cerebro y a la médula espinal <sup>(1)</sup>.

Alrededor de los axones de las fibras nerviosas del SNC se encuentra la mielina, que es una sustancia formada por proteínas y grasas. Esta sustancia funciona como aislante, haciendo que

los canales iónicos de detección del potencial de membrana se concentren en los nodos y de este modo que sea en ellos donde se produzca el intercambio iónico durante el paso del impulso nervioso. Todo esto hace que el impulso se transfiera de manera saltatoria, facilitando la transmisión del potencial e incrementando su velocidad <sup>(2)</sup>. En los pacientes con EM existen múltiples focos o placas de desmielinización debido a la respuesta autoinmunitaria mediada por macrófagos y linfocitos T. En estas placas de desmielinización se produce la destrucción de la mielina y la aparición de daño axonal de grado variable.

Pese a que se conoce que la EM es una enfermedad autoinmune, la etiología de la enfermedad no está clara. Por esta razón, en la última década se han llevado a cabo numerosos estudios sobre la posible relación de la esclerosis múltiple con alteraciones epigenéticas que, pese a que las evidencias no son conclusivas, sugieren que determinados cambios epigenéticos unidos a factores de riesgo ambientales pueden estar involucrados en el inicio y el desarrollo de la EM <sup>(3)</sup>. Algunos de estos factores de riesgo son por ejemplo los rayos solares, el nivel de vitamina D en serum, infecciones virales... Estos factores que pueden darse durante la infancia o durante la etapa adulta, dan lugar al desarrollo de linfocitos T autorreactivos que atraviesan la barrera hematoencefálica y alcanzan las neuronas del SNC. De este modo, se unen a la mielina y la destruyen <sup>(4)</sup>.

Por otro lado, existen otros estudios que tratan la posibilidad del desarrollo de EM por mimetismo molecular con bacterias y virus. Muchos agentes infecciosos han sido estudiados como posibles causantes etiológicos de la EM. No obstante hasta la actualidad ninguno de estos agentes se ha confirmado que sea un factor claro en el desarrollo de la enfermedad <sup>(5)</sup>.

La esclerosis múltiple afecta a 2,5 millones de personas en el mundo. Se trata de una enfermedad ampliamente distribuida, pero la distribución no es igual en todos los países. La prevalencia más alta se encuentra en el norte de Europa y Norte-América con 100 casos por cada 100.000 habitantes <sup>(6)</sup>. En Europa la padecen 600.000 personas y en España 47.000 personas <sup>(7)</sup>.

La mayoría de los casos de EM se diagnostican entre los 20 y 50 años, aunque las expectativas de vida con la enfermedad son elevadas <sup>(6)</sup>. Además, es de 2 a 3 veces más común en mujeres que en hombres <sup>(8)</sup>.

Existen distintos fenotipos en la enfermedad: esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR), esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP), esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMSP) y esclerosis múltiple progresiva recidivante (EMPR) <sup>(9)</sup>.

Aproximadamente en el 85% de los casos de EM, el paciente comienza con la forma recurrente-remitente de la enfermedad <sup>(10)</sup>. Esta forma se caracteriza por la presencia de brotes, que son episodios de disfunciones neurológicas que duran unos días o semanas. Tras estos brotes, las disfunciones neurológicas suelen remitir de manera parcial o total (en mayor medida si se encuentra en las etapas iniciales de la enfermedad). Esto es debido a la recuperación de la inflamación focal y a la remielinización. Aunque es posible que en algunas zonas se produzca el proceso de remielinización, el fallo de este proceso en otras áreas es lo que da lugar a la degradación axonal y el progreso de la enfermedad <sup>(11)</sup>.

Las disfunciones reversibles que se producen durante los brotes se deben a la presencia de inflamación y de focos de desmielinización, donde la mielina, los oligodendrocitos y los axones de la materia blanca y gris son destruidos <sup>(11)</sup>. Todo ello, provoca un edema con migración de células sanguíneas e inflamatorias, que da lugar al bloqueo de la conducción

nerviosa en los nodos de Ranvier. A medida que avanza la enfermedad, el daño degenerativo progresa y la inflamación se vuelve más difusa <sup>(10)</sup>.

Solo un 10% de los casos comienza con un deterioro neurológico progresivo sin brotes <sup>(8)</sup>.

Los síntomas más comunes que caracterizan la enfermedad son:

- **Espasticidad:** consiste en un aumento del tono muscular durante los movimientos activos o el estiramiento pasivo, un aumento del tono muscular persistente no provocado y espasmos musculares paroxísticos transitorios y dolorosos. Todo ello se debe a un incremento del tono por hiperexcitabilidad de las motoneuronas alfa secundaria a la desinhibición central del arco reflejo miotático <sup>(12)</sup>.  
Otros efectos adversos relacionados con la espasticidad son los trastornos del sueño, el dolor, la fatiga y la disfunción de la vejiga. Se produce en aproximadamente el 80% de los pacientes durante los primeros diez años tras el diagnóstico de EM <sup>(13)</sup>.
- **Alteraciones de la sensibilidad:** como parestesias o sensación de quemazón en algunas partes corporales, dolores musculares y sensibilidad al calor <sup>(7)</sup>.  
El dolor es una percepción subjetiva que puede ser más o menos intensa, molesta o desagradable. En la actualidad no existe un método objetivo de medición del dolor. En la EM, su prevalencia es variable, pero en muchos casos depende del tiempo de evolución y de la forma clínica. Se trata de un síntoma que afecta notablemente a la calidad de vida del paciente <sup>(14)</sup>.
- **Trastornos del habla:** habla lenta, palabras arrastradas o cambios en el ritmo del habla <sup>(7)</sup>.
- **Fatiga:** “sensación de cansancio y pérdida de energía mayor de lo esperable durante la realización de una actividad física” <sup>(12)</sup>. Se trata de uno de los síntomas más inespecífico y como tal supone una gran dificultad a la hora de su tratamiento. Además afecta notablemente a la calidad de vida del paciente. Aproximadamente, el 75% de las personas diagnosticadas de EM declaran sufrir fatiga a lo largo del curso de la enfermedad <sup>(15)</sup>.
- **Trastornos genitourinarios y trastornos gastrointestinales:** se produce disfunción vesical, estreñimiento o incontinencia fecal. Estos trastornos pueden estar relacionados con los fármacos necesarios para el tratamiento de la enfermedad o con la falta de control de los esfínteres <sup>(12)</sup>.
- **Disfunción sexual:** se puede producir impotencia, disminución de la excitación o pérdida de la sensación. Ocurre en un 50-75% de la población con EM, es más frecuente en varones y aumenta a medida que avanza la enfermedad <sup>(12)</sup>.
- **Ataxia, temblor y trastorno de la marcha:** estos síntomas los sufren hasta el 80% de los pacientes durante su enfermedad. El problema es que no hay tratamientos eficaces, por lo que habitualmente se usan medidas físicas y tratamientos farmacológicos combinados e individualizados <sup>(12)</sup>.

- Deterioro cognitivo y trastornos emocionales: problemas de memoria a corto plazo; trastornos de la concentración, discernimiento o razonamiento; y alteraciones del estado de ánimo <sup>(7)</sup>.

## **OBJETIVOS**

El objetivo de este trabajo consiste en ahondar en los tratamientos aprobados para la EM y profundizar en las nuevas líneas de abordaje terapéutico como la remielinización. También estudiar trabajos que completen la remisión del deterioro causado para aquellos pacientes que se encuentran en fases más avanzadas de la enfermedad, en las cuales ésta dejó secuelas. Para ello, se ha realizado una revisión bibliográfica exhaustiva de los principales tratamientos aprobados en la actualidad y de los ensayos clínicos de las nuevas moléculas destinadas a la reparación del daño axonal.

## **METODOLOGÍA**

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica, empleando especialmente recursos digitales. Las bases de datos utilizadas para consultar artículos publicados en revistas fueron principalmente: PubMed, Science Direct, Medline, Google Scholar, CIMA... También se ha consultado bibliografía en soporte papel como libros de referencia en la materia.

Para realizar la búsqueda se emplearon términos tanto en español como en inglés (“multiple sclerosis”, “remyelination”, “treatment”, “OPC”, “clemastine fumarate”, “GSK239512”, “terifluramide”, “disease-modifying therapies”, “cladribine”, etc). Además la bibliografía consultada ha sido lo más actualizada posible, incluyéndose los últimos artículos publicados en este año 2019 sobre este tema.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

A día de hoy, la esclerosis múltiple (EM) continúa siendo una enfermedad incurable. Los tratamientos aprobados son los conocidos como terapias modificadoras de la enfermedad (en inglés disease-modifying therapies, DMT), que modifican el curso natural de la enfermedad, mejorando de este modo los síntomas y aumentando la calidad de vida del paciente <sup>(16)</sup>. Estos medicamentos, reducen el número de lesiones inflamatorias, haciendo que disminuya la cantidad y gravedad de los brotes característicos de la enfermedad <sup>(17)</sup>.

Las terapias modificadoras de la esclerosis múltiple son el tratamiento principal de esta enfermedad desde la década de 1990 debido a la notable reducción de las recaídas y a que retrasan la progresión de la enfermedad <sup>(18)</sup>. Además la introducción de nuevos fármacos orales desde la aprobación del fingolimod en 2011 por la EMA, ha supuesto un adelanto en el tratamiento de la EM en especial de la EM remitente-recurrente, debido principalmente a la facilidad de su administración <sup>(19)</sup>.

## **Tratamientos de administración oral aprobados para la esclerosis múltiple**

Las terapias modificadoras orales para la esclerosis múltiple aprobadas por la EMA hasta enero del 2019 son: el fingolimod, la teriflunomida, el dimetilfumarato y la cladribina.

### **1. Fingolimod (Gilenya®)**

El fingolimod fue el primer tratamiento oral modificador de la enfermedad aprobado. En 2010 fue aprobado por la FDA y en 2011 por la EMA <sup>(20)</sup>. Está indicado en la EM remitente-recurrente muy activa y en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente grave de evolución rápida caracterizada por dos o más brotes discapacitantes en un año <sup>(21)</sup>. La forma de administración en adultos es de una cápsula de 0,5mg al día.

El fingolimod actúa como antagonista del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P) localizado en los linfocitos, bloqueando la salida de los linfocitos de los ganglios linfáticos. Además también actúa de manera no selectiva en la degradación del receptor S1P1 de las células neurales del SNC, tras atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica. De este modo, se reduce la inflamación característica de la EM <sup>(22)</sup>.

Los efectos adversos más comunes del fingolimod son: bradiarritmia y bloqueos atrioventriculares (por ello se realiza un ECG y se mide la presión arterial antes de administrar la primera dosis y trascurridas 6 horas de la administración); aumento del riesgo de infección, así como del riesgo de desarrollar linfomas y otros procesos cancerígenos, especialmente de la piel; edema macular (por ello se recomienda un examen oftalmológico a los 4-6 meses después del inicio del tratamiento); aumento de las enzimas hepáticas, especialmente la alanina aminotransferasa (ALT), la gamma-glutamilttransferasa (GGT) y la aspartato transaminasa (AST); prolongación del intervalo QT; y efectos respiratorios <sup>(20)(21)</sup>. No obstante, estudios clínicos han demostrado que la adherencia al tratamiento es del 81,3% <sup>(23)</sup>.

### **2. Teriflunomida (Aubagio®)**

La teriflunomida fue aprobada por la EMA en 2013 como tratamiento en la EM recurrente-remitente. La dosis recomendada diaria es de 14 mg, es decir un comprimido al día <sup>(24)</sup>.

El mecanismo de acción de la teriflunomida consiste en inhibir de forma reversible, no competitiva y específica la enzima mitocondrial dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH). De esta manera, se bloquea la síntesis de pirimidina y se frena el ciclo celular en la fase S. La enzima dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH), se encuentra sobreexpresada en los linfocitos T y B en proliferación, por lo que la teriflunomida actúa como citostático impidiendo la proliferación de estas células que participan en el proceso inflamatorio de la EM. Por otro lado, los linfocitos que se encuentran en reposo no son diana de este medicamento <sup>(25)</sup>.

La administración de teriflunomida, requiere la monitorización tanto al inicio como durante el tratamiento de la presión arterial, las enzimas hepáticas (especialmente ALT y SGPT) y el recuento de células sanguíneas. Esto es debido a que este fármaco, produce un aumento de las

enzimas hepáticas, aumenta la presión sanguínea y tiene efectos hematológicos. Otros efectos adversos que produce son: fatiga, diarrea, fallos renales, cambios sensoriales y pelo fino. Además, como disminuye los niveles de linfocitos T y B, las infecciones son más comunes en estos pacientes <sup>(24, 26)</sup>.

### **3. Dimetilfumarato (DMT) (Tecfidera®)**

Fue aprobado por la EMA en 2014 para el tratamiento de la EM remitente-recurrente. Durante la primera semana de tratamiento, la dosis recomendada es de 120 mg dos veces al día. Tras esta semana, el mantenimiento se realiza con dosis 240 mg dos veces al día <sup>(27)</sup>.

Pese a que no se conoce con seguridad el mecanismo de acción, se piensa que el dimetilfumarato (DMT) actúa potenciando las vías dependientes e independientes de Nrf2. En condiciones de homeostasia, Nrf2 se encuentra unido a la proteína Keap-1 permaneciendo inactivo en el citoplasma celular. El DMT provoca la oxidación de los grupos sulfhidrilos de Keap-1, haciendo que se separe de Nrf2. De este modo, el factor Nrf2 migra del citoplasma celular al núcleo donde aumenta la expresión de genes antioxidantes y enzimas desintoxicantes. Al activarse Nrf2 en las células neuronales y en las células gliales, el DMF actúa como neuroprotector durante la inflamación que se produce en la EM recurrente-remitente. Además de efectos antiinflamatorios, el DMT tiene efectos inmunomoduladores ya que actúa sobre numerosas células inmunitarias como linfocitos B y T, macrófagos, neutrófilos y células natural killer; así como causa alteraciones en la producción de citoquinas y dificulta la migración de las células inmunitarias <sup>(28) (29)</sup>.

Hasta el 40% de los pacientes tratados con DMT sufren sofocos, lo que causa una falta de adherencia al tratamiento del 3%. Otros efectos adversos relacionados con esta medicación son los efectos gastrointestinales como dispepsia, dolor abdominal y diarrea; y la disminución de los niveles de linfocitos hasta un 30%, lo que causa un aumento del riesgo de infección <sup>(26)</sup>.

### **4. Cladribina (Mavenclad®)**

La cladribina es la última terapia oral modificadora de la enfermedad aprobada por la EMA, en 2017. Está indicado en el tratamiento de la EM recurrente muy activa. El tratamiento se basa en dos cursos anuales durante dos años, de manera que la dosis total acumulado durante estos dos años sea de 3,5 mg/kg de peso <sup>(30)</sup>.

La cladribina es un análogo de la desoxiadenosina. Actúa acumulándose especialmente en el interior de las células que tienen altos niveles de desoxicitidina quinasa (dCK) y bajos niveles de 5'-nucleotidasa, como es el caso de los linfocitos. Para permanecer en la célula, se fosforila dando lugar a la forma activa de 2-clordesoxiadenosina-5'-trifosfato (2- CdATP) gracias a la enzima dCK. La acumulación de CdATP inhibe la síntesis de ADN en células en división y como consecuencia se produce la apoptosis y reducción del número del linfocito B y T <sup>(26, 31)</sup>.

Los efectos adversos más frecuentes son linfopenia y leucopenia, por ello se requiere llevar un control hematológico durante el tratamiento. También puede causar otros efectos adversos como alopecia, aumento del número de infecciones, así como dolores de cabeza, náuseas y dolor abdominal <sup>(31)</sup>.



## **Tratamientos de administración parenteral aprobados para la esclerosis múltiple**

Las terapias modificadoras de la EM parenterales aprobadas por la EMA hasta enero del 2019 son: el interferón beta, la mitoxantrona, el acetato de glatirámico, el natalizumab, el alemtuzumab, el ocrelizumab y el daclizumab.

### **1. Interferón beta**

El interferón  $\beta$  fue el primer tratamiento aprobado para la EM. Está indicado para EM recidivante y existen varias presentaciones <sup>(32)</sup>:

- Interferón  $\beta$  1-a intramuscular (Avonex<sup>®</sup>): fue aprobado en 1997 por la EMA y se administra una vez a la semana.
- Interferón  $\beta$  1-a subcutáneo (Rebif<sup>®</sup>): fue aprobado en 1998 por la EMA y se administra tres veces a la semana.
- Interferón  $\beta$  1-b subcutáneo (Betaferon<sup>®</sup>): fue aprobado en 1995 por la EMA y se administra cada dos días. Existe otra presentación comercial más moderna (aprobada en 2008 por la EMA), Extavia<sup>®</sup> que está indicada en la EM recurrente-remite.
- Interferón  $\beta$  1-a pegilado subcutáneo (Plegridy<sup>®</sup>): fue aprobado en 2014 por la EMA. Se administra una vez cada dos semanas, lo que supone una ventaja ya que debido a su prolongada duración de acción permite que la frecuencia de administración sea más larga y de este modo que la adherencia de los pacientes aumente.

El mecanismo de acción del interferón  $\beta$  aún no se conoce con seguridad, no obstante, se sabe que produce una disminución de la activación de los linfocitos T. También da lugar a una reducción de las citoquinas proinflamatorias, induce a la formación de células T reguladoras y evita que los leucocitos atraviesen la barrera hematoencefálica. Además se ha observado una posible apoptosis de las células T autorreactivas <sup>(26)</sup>.

Pese a sus beneficios, las inyecciones de interferón  $\beta$  tienen numerosos efectos adversos, entre los que destaca especialmente la toxicidad en la piel causando edema, dolor, enrojecimiento, inflamación, prurito o sensibilidad en la zona de inyección. También puede causar oscurecimiento de la piel en el sitio de inyección, ictericia de la piel, orina oscura, náuseas, vómitos, pérdida de peso, nerviosismo, cambios en el humor o disminución del umbral convulsivo, entre otras reacciones adversas <sup>(32)</sup>.

### **2. Mitoxantrona (Novantrone<sup>®</sup>)**

Fue aprobada en 1998 para el tratamiento de la EM recidivante, aunque también se usa en el cáncer de mama metastásico, en el linfoma no Hodgkin y en la leucemia mieloide aguda. Se trata de una inyección intravenosa que se administra una dosis de 12 mg/m<sup>2</sup> cada 1-3 meses hasta una dosis máxima acumulada de 72 mg/m<sup>2</sup> <sup>(33)</sup>.

La mitoxantrona es un agente antracenodiónico que actúa como inhibidor de la DNA topoisomerasa II, pero se usa para el tratamiento de la EM principalmente debido a que inhibe la migración de monocitos y linfocitos, disminuye los niveles de TNF e IL-2 y evita que la mielina sea degradada por los macrófagos.

Los efectos adversos más comunes de este tratamiento son: la inmunosupresión, la mielosupresión, la toxicidad cardíaca, la infertilidad y el mayor riesgo a padecer leucemia <sup>(34)</sup>.

### **3. Acetato de glatirámero (Copaxone®)**

El acetato de glatirámero es una inyección subcutánea aprobada por la EMA en el 2002 para el tratamiento de las formas recurrentes de la EM. Se trata de una mezcla estandarizada de polipéptidos polimerizados al azar que están presentes en la proteína básica de la mielina. Se administra tres veces por semana, habiendo una separación entre cada una de las dosis de 48 horas <sup>(35, 36)</sup>.

El mecanismo de acción del acetato de glatirámero no está completamente definido; no obstante, se conoce que tiene efectos tanto neuroprotectores como inmunomoduladores. Se sabe que favorece la expansión de las células T-helper y la de las T-reguladoras y que las células presentadoras de antígenos (APC) son su diana principal <sup>(37)</sup>.

La mayoría de efectos adversos más comunes son autolimitados como enrojecimiento, dolor de pecho, palpitaciones, urticaria... También se ha demostrado que puede ser hepatotóxico <sup>(26)</sup>.

### **4. Natalizumab (Tysabri®)**

Es el primer anticuerpo monoclonal aprobado por la EMA, en 2006, para el tratamiento de la EM recurrente-remitente. Consiste en una perfusión intravenosa que se administra cada 4 semanas <sup>(38)</sup>.

El natalizumab bloquea las integrinas que se encuentran en la superficie de los linfocitos de manera selectiva, haciendo de este modo que el linfocito no pueda adherirse al endotelio vascular del cerebro y la médula espinal, por lo que se inhibe la respuesta inflamatoria en el SNC <sup>(39)</sup>.

Las reacciones adversas más comunes ocurridas en pacientes tratados con natalizumab son: aumenta el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), aumenta el riesgo de infecciones oportunistas, dolores de cabeza, depresión, dolor de extremidades y puede causar hepatotoxicidad <sup>(38)</sup>.

### **5. Alemtuzumab (Lemtrada®)**

Es un anticuerpo monoclonal que se obtiene mediante técnicas de ADN recombinante en cultivos de células de mamíferos en un medio nutritivo, que fue aprobado por la EMA en 2013 para el tratamiento de la EM recurrente-remitente. El tratamiento consiste en ciclos de 5 o 3 días, habiendo un total de hasta 4 ciclos <sup>(40)</sup>.

El alemtuzumab actúa a nivel de los antígenos de superficie celular CD52, que se encuentran principalmente linfocitos B y T, y en menor medida en las células natural killer, monocitos, macrófagos y eosinófilos. Una vez unido a este antígeno de superficie, produce la citólisis

celular mediada por anticuerpos y por el sistema complemento, es decir, produce la ruptura de la membrana celular haciendo que se pierda el material genético y provocando la muerte celular. El alemtuzumab actúa principalmente a nivel de las células periféricas y de manera secundaria en las células del tejido linfoide.

De los medicamentos aprobados hasta la actualidad para la EM, el alemtuzumab es el que tiene un efecto más duradero sobre el sistema inmunológico <sup>(39)</sup>.

La mayoría de las reacciones adversas provocadas por el uso de este medicamento son las conocidas como reacciones asociadas a la perfusión, ya que se desencadenan durante la perfusión o durante el día de después. Algunas de estas reacciones adversas son: dolor de cabeza, pirexia, náuseas, urticaria, prurito, insomnio, dolor de espalda, disnea... También se han notificado eventos cardiacos en uno de cada diez pacientes y raramente episodios de anafilaxia. Además el uso de alemtuzumab aumenta el riesgo de sufrir otra enfermedad autoinmune y el riesgo de infecciones. El 71% de los pacientes durante el ensayo clínico sufrieron algún tipo de infección en comparación con el 53% de los pacientes tratados con interferón beta.

## **6. Ocrelizumab (Ocrevus®)**

Es el tratamiento modificador de la enfermedad más moderno. Fue aprobado en 2018 por la EMA como terapia para la EM recurrente-remitente y para pacientes con EM primaria progresiva (EMPP). Se administra mediante perfusión intravenosa habiendo una dosis inicial formada por dos administraciones de 300 mg separadas por dos semanas; y una dosis de mantenimiento constituida por perfusiones de 600 mg cada 6 meses <sup>(41)</sup>.

El ocrelizumab nació como sustituto del rituximab. Los ensayos clínicos demostraron que el rituximab era muy eficaz ya que disminuía las recaídas y la progresión de la enfermedad, pero durante su uso los efectos adversos eran muy numerosos y los pacientes tenían una mayor susceptibilidad a sufrir un evento trombótico. Por ello, se desarrolló una molécula muy similar al rituximab que es el ocrelizumab, que en vez de ser un anticuerpo monoclonal quimérico como es el rituximab, es un anticuerpo monoclonal humanizado <sup>(39)</sup>.

El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal que reconoce el antígeno de superficie CD20, en el mismo epítipo que el rituximab. Tras su perfusión reduce tanto las células B maduras como las inmaduras, las células pre-B y las células B de memoria mediante un mecanismo dependiente de anticuerpos y del sistema complemento. Pese a que hay una subpoblación de células T que también presenta este antígeno de superficie, los estudios han demostrado que el ocrelizumab no altera dicha población <sup>(42)</sup>.

Al igual que en el caso del alemtuzumab, la mayoría de los efectos adversos están asociados a la perfusión como prurito, erupción cutánea, inflamación de la garganta, dolor de cabeza, pirexia... Además aumenta el riesgo de infecciones en aproximadamente el 50% de los pacientes al igual que lo hace el interferón beta; así como puede provocar una reacción de hipersensibilidad <sup>(41, 42)</sup>.

## **Nuevas líneas de investigación**

En la última década, los avances en el tratamiento de la EM han sido muy numerosos. No obstante, se siguen investigando nuevos fármacos que disminuyan el número de brotes y la progresión de la enfermedad de manera más eficaz y con menos efectos adversos. También se está investigando sobre nuevas terapias neurogeneradoras y neuroreparadoras con el fin de encontrar la cura definitiva de la enfermedad.

### **1. Siponimod y ozanimod**

Recientemente se ha observado un impacto positivo en el tratamiento de la alteración de la respuesta inmune durante el principio del desarrollo de la EM. Una de las opciones que está cobrando importancia es la regulación de la vía de la esfingosina-1 fosfato (S1P). Existen cinco receptores de S1P que se encuentran acoplados a la proteína G. Cada uno de estos receptores, se expresa en un tejido diferente al igual que su función es distinta, siendo el receptor S1PR1 y el S1PR5 los receptores con más relevancia para el tratamiento de la EM.

El receptor S1PR1 se encuentra en los linfocitos, las células neurales, células endoteliales, células de músculo liso y miocitos. Se encarga de regular la salida de linfocitos de los ganglios linfáticos, la migración y la función de las neuronas, la permeabilidad endotelial, la formación de los vasos sanguíneos y la conducción cardíaca lenta. El receptor S1PR5 se localiza en el SNC, en oligodendrocitos y en las células natural killer <sup>(43)</sup>.

Uno de los fármacos que se encuentra en estudio en la actualidad es el siponimod o también conocido como BAF3312. Este fármaco ha demostrado reducir las lesiones del SNC causadas por la EM, en el ensayo de fase II. Se trata de un modulador selectivo oral de los receptores uno y cinco de la S1P. Mediante su mecanismo de acción evita que los linfocitos salgan de los ganglios linfáticos y de este modo reduce las células T y B circulantes. Al igual que el fingolimod causa linfopenia, pero en este caso, debido a su corta semivida plasmática, los niveles basales se recuperan poco después de la interrupción del tratamiento <sup>(44)</sup>. Además, estudios preclínicos han demostrado que el siponimod previene de la neurodegeneración sináptica y que promueve el proceso de remielinización en el SNC ya que se ha observado en estudios con ratones que este fármaco regula rutas biológicas que intervienen en la supervivencia celular <sup>(45)</sup>.

Otro de los fármacos que está siendo investigado es el ozanimod, que al igual que en el caso del siponimod, es un modulador selectivo de los receptores uno y cinco de la S1P, por lo que reduce los linfocitos circulantes y regula la respuesta inmune. El ensayo clínico de fase II, ha demostrado que es efectivo en la reducción de las lesiones cerebrales. Debido a su amplio volumen de distribución y a su absorción retardada, el pico máximo de concentración es bajo, de manera que los efectos adversos se reducen, especialmente los relacionados con la frecuencia cardíaca <sup>(44)</sup>.

### **2. Anticuerpos monoclonales**

Pese a que en la actualidad ya hay aprobados algunos, los anticuerpos monoclonales suponen una importante línea de investigación debido a su gran especificidad y alta eficacia. Por lo

general, actúan sobre el sistema inmunitario evitando la inflamación que caracteriza a la EM. Al ser específicos, los efectos adversos disminuyen, así como las interacciones con otros medicamentos<sup>(46)</sup>.

Además de evitar el avance de la enfermedad, el desarrollo de los nuevos anticuerpos monoclonales está encaminado a reparar el daño que ya está presente. Para ello, se está introduciendo nuevos avances de bioingeniería que permiten que los anticuerpos sean más humanizados para mejorar la seguridad, eficacia y tolerabilidad<sup>(46)</sup>.

Uno de los anticuerpos monoclonales que se encuentra en estudio es el ofatumumab. Este anticuerpo evita la activación de los linfocitos B mediante su lisis, al unirse al antígeno de superficie CD20 (se une a un epítipo diferente al del rituximab y ocrelizumab). Actualmente se encuentra en la fase III del estudio.

### **3. Remielinización**

Al ser la EM una enfermedad autoinmune en la que se destruye la vaina de mielina que recubre los axones de las neuronas, las nuevas líneas de investigación se basan en tratamientos que induzcan al proceso de remielinización.

La remielinización es un proceso que se produce de manera natural en los seres humanos. En estadios iniciales de la EM el 70% de las lesiones presenta remielinización, pero al progresar la enfermedad este porcentaje se reduce, llegando hasta darse solo en un 20% de las lesiones del SNC<sup>(47)</sup>.

El proceso de remielinización es el único capaz de recuperar la mielina y restaurar los entrenudos de los axones neuronales afectados por la EM. Para ello intervienen dos tipos de células inmaduras: las OPC y las células madre neuronales adultas (NSCs por sus siglas en inglés). Las OPC se forman a partir de la diferenciación de células progenitoras inmaduras conocidas como células madre neuronales adultas. Una vez formadas, las OPC proliferan y migran al tejido neuronal originando una red de células estrelladas que cubre tanto el tejido lesionado como el no lesionado, en condiciones normales. Al distribuirse, las OPC tienen una propiedad auto-repulsiva que les permite crear un mosaico o red uniforme por todo el SNC. En pacientes con EM, las OPC son reclutadas y dirigidas al tejido lesionado donde se diferencian en oligodendrocitos maduros remielinizantes, capaces de generar la mielina que finalmente recubrirá las lesiones de los axones. Con la edad y con la progresión de la EM, el reclutamiento de las OPC y la diferenciación en oligodendrocitos se hace más lenta. No obstante, cada paso del proceso de remielinización puede ser promovido o inhibido por factores intrínsecos y extrínsecos o por señales ambientales<sup>(48)</sup> (*Fig. 1*).

Algunos de los factores inhibidores del proceso de remielinización son: LINGO-1, la molécula de adhesión PSA-NCAM, la señalización Notch, el hialuronano, Nogo-A y la vía Wnt/ $\beta$ -catenina. PSA-NCAM es una glicoproteína que regula negativamente la formación de mielina evitando que los oligodendrocitos maduros se adhieran al axón. También inhibe en menor medida la diferenciación de las OPC. Por otro lado, otro de los factores que bloquea la maduración de las OPC y el proceso de remielinización es el hialuronano. Este compuesto se encuentra en las lesiones provocadas por la EM y es degradado por la enzima hialuronidasa en oligómeros que son los verdaderos causantes del bloqueo de este proceso.

Sin embargo, también existen factores que regulan positivamente la formación de mielina, como la vía del receptor del ácido retinoico RXR- $\gamma$  que es un promotor del proceso de formación de oligodendrocitos remielinizantes <sup>(2)</sup>.

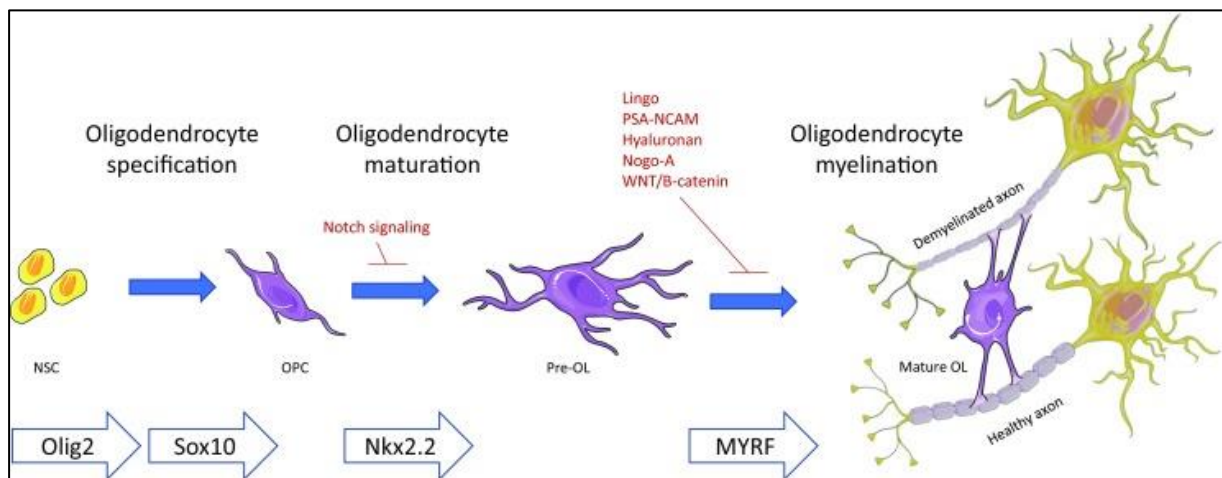


Figura 1. Proceso de diferenciación de las NSCs a oligodendrocitos mielinizantes <sup>(48)</sup>.

Es imprescindible para la remielinización que el conjunto de OPCs endógenas se encuentren disponibles en el lugar de la lesión o que migren allí.

Pese a que actualmente se conoce mucho del proceso de remielinización, existen algunos aspectos incomprendidos, como por ejemplo el patrón y ritmo de remielinización en pacientes con EM y los motivos de su fracaso. Se han establecido 3 hipótesis para explicar el fracaso de este proceso en los enfermos de EM <sup>(2)</sup>:

- Problemas en la migración y reclutamiento de las OPC hacia el tejido del SNC lesionado debido a la presencia de señales extrañas o incoherentes.
- Problemas en la diferenciación de las OPC debido a la activación de Notch en las OPC. La presencia de restos de mielina causada por la ineficacia de los macrófagos y de la microglía en la eliminación de estos residuos, unido a la expresión de endotelina-1 en las lesiones, causa la activación de Notch en las OPC, provocando el fracaso en la diferenciación y maduración de estas células.
- Problemas en la maduración de las OPC causados por la falta de expresión genética de genes promotores de la formación de mielina.

Con toda esta información, los investigadores están tratando de encontrar moléculas que faciliten o promuevan la remielinización con el fin de recuperar la funcionalidad del tejido lesionado del SNC en enfermedades como la EM. Para ello, realizan pruebas preclínicas de los nuevos compuestos generalmente en modelos de desmielinización inducida con cuprizona. La cuprizona es un agente quelante de cobre que actúa a nivel sistémico. Al alimentar principalmente a ratones con este agente quelante, se conduce a la desmielinización de distintas regiones cerebrales, entre ellas el cuerpo calloso <sup>(49)</sup>.

Algunos de los fármacos que se encuentran en la actualidad en ensayos clínicos son: el fumarato de clemastina, GSK239512, el opicinumab, la biotina, el fumarato de quetiapina, la domperidona y la simvastatina.

- Fumarato de clemastina

El fumarato de clemastina es un antihistamínico H1 de primera generación y un antagonista inverso de los receptores muscarínicos M1 y M3. Se administra por vía oral. En el ensayo de fase II, ReBUILD, se ha demostrado que esta molécula podría ser, en un futuro, un potente fármaco que promueva la remielinización. Se trata de un ensayo de doble ciego randomizado.

Para llevar a cabo el estudio, se obtuvo una población de 50 pacientes con EMRR y con afectación neuropática óptica desmielinizante crónica en terapia inmunomoduladora y con menos de 15 años de enfermedad. Dicha población se dividió en dos grupos: al grupo 1 se le administró durante los 90 primeros días 5,36 mg de fumarato de clemastina dos veces al día, seguido de 60 días en los que se les administró placebo; en el grupo 2 el procedimiento fue al contrario, durante los primeros 90 días se les administró placebo y seguidamente 60 días con 5,36 mg de fumarato de clemastina dos veces al día. Para observar la evolución de la enfermedad se midió la latencia de los potenciales visuales evocados mediante el parámetro P100.

Los resultados de este estudio demostraron que la clemastina reducía hasta un 50% el periodo de latencia P100 en el 90% de los pacientes, en comparación con el placebo <sup>(50)</sup>.

- GSK239512

Al igual que en el caso anterior, GSK239512 es una molécula antimuscarínica que actúa inhibiendo el receptor de histamina, pero en este caso inhibe H3. Se trata de un compuesto muy potente capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y actuar a través de receptores H3 cerebrales favoreciendo la diferenciación de las OPC y la remielinización. Se administra por vía oral.

Para el estudio de fase II (NCT01772199), se seleccionó una población de 131 pacientes con EMRR de más de 10 años de enfermedad y tratamiento con interferón  $\beta$ 1 o acetato de glatirámero durante más de un año. Esta población se dividió en dos grupos: el grupo 1 fue el grupo control y se les administró placebo; al grupo 2 se les administró GSK239512 en dosis crecientes durante las primeras 5 semanas hasta alcanzar 80  $\mu$ g y a continuación se mantuvo esta dosis durante 48 semanas.

Para evaluar la eficacia, se midió el ratio de transferencia de magnetización (MTR). Los resultados demostraron que los pacientes tratados con GSK239512 tuvieron pequeñas mejoras en la MTR lesional en relación con los pacientes tratados con placebo <sup>(51)</sup>.

- Opicinumab

El opicinumab es un anticuerpo monoclonal que se administra por vía intravenosa bloqueando al factor LINGO-1. LINGO-1 se expresa en las OPC y en las neuronas y actúa como inhibidor de la mielinización.

Tras demostrar seguridad en el ensayo de fase I, el opicinumab fue sometido a cuatro ensayos de fase II: NCT02657915, NCT01864148, NCT01721161, NCT01721161. El ensayo

RENEW realizado en pacientes con EM y neuritis óptica demostró mejorías en el tiempo de latencia de la conducción del nervio óptico medida mediante potenciales visuales evocados. Por el contrario, el ensayo SYNERGY no cumplió con su criterio de valoración principal <sup>(48)</sup>.

- Fumarato de quetiapina

Se trata de un fármaco neuroléptico perteneciente al grupo de los antipsicóticos atípicos. Se ha observado que tiene la capacidad de estimular la diferenciación de las células neuronales en oligodendrocitos y que aumenta la elaboración de la proteína básica de la mielina.

Tras exitosos estudios de fase I, actualmente está siendo estudiada en ensayos de fase II.

- Domperidona

Es un antagonista del receptor de dopamina D2 / D3 usado para tratar las náuseas y los vómitos. La domperidona aumenta la producción de prolactina, la cual promueve la remielinización como se ha demostrado en modelos animales.

Actualmente se encuentra en dos ensayos de fase II: uno para ver su efecto en la EM secundaria progresiva (NCT02308137) y otro para ver su eficacia en la EM recurrente-remitente (NCT02493049) <sup>(48)</sup>.

- Biotina

Pese a que no se conoce el mecanismo de acción con seguridad, se piensa que la biotina puede actuar como cofactor esencial de dos isoformas de la acetil-CoA carboxilasa, que es una enzima que se expresa en los oligodendrocitos y regula la síntesis de ácidos grasos, a partir de los cuales se forma la mielina.

El interés de la biotina como agente remielinizante surgió tras un ensayo piloto abierto de fase II en enfermos de EM primaria progresiva y secundaria a los que se les administraba una alta dosis de biotina. En este ensayo se observó que los pacientes sufrían una mejoría en la sintomatología clínica, pero también se comprobó que la biotina ayudaba a la normalización de los potenciales visuales evocados y a la agudeza visual; y que también mejoraba el ratio colina/creatina en la espectroscopia de la resonancia magnética <sup>(2)</sup>.

- Simvastatina

Recientemente se ha demostrado que las estatinas estimulan la diferenciación de las OPC. Para ello, se ha llevado a cabo un ensayo, SIMCOMBIN, en el que se ha observado la eficacia de la terapia combinada de simvastatina con interferón  $\beta$  en pacientes con EM recurrente-remitente. Además también se ha realizado otro ensayo, MS-STATS, en 140 personas que padecen EM secundaria progresiva en el que se ha demostrado que el 43% de la población del estudio presentaba una mejoría en la tasa media anual de atrofia cerebral <sup>(48)</sup>.



#### **4. Terapias basadas en células madre**

En las últimas dos décadas, el trasplante de células madre se ha considerado como uno de los tratamientos efectivos en casos de EM agresiva. Existen cinco tipos de trasplantes de células madre: trasplante hematopoyético autólogo, trasplante de células mesenquimales, trasplante de células neuronales, trasplante de células pluripotentes inducidas y trasplante embrionario humano. Las dos primeras son las más destacadas para el tratamiento de la EM <sup>(52)</sup>.

- **Trasplante autólogo de células hematopoyéticas**

Consiste en una primera inmunoblación seguida del trasplante de células hematopoyéticas. De este modo se reconstituye el sistema inmunitario y se hace más tolerante a las propias células provocando que ya no se produzca el proceso inflamatorio autorreactivo característico de la EM. Esta técnica reduce notablemente las recaídas y la actividad de la enfermedad <sup>(53)</sup>.

No obstante, hay estudios que demuestran que la progresión de la enfermedad y por tanto el avance de la discapacidad y la neurodegeneración, son independientes a que se produzcan o no recaídas. Por ello, la técnica del trasplante autólogo de células hematopoyéticas, no sería tan eficaz en estadios avanzados de la enfermedad. Los principales candidatos como participantes de ensayos clínicos de trasplante de células hematopoyéticas serían aquellas personas que sufren una EM agresiva pero que se encuentran en el inicio de la enfermedad y son refractarios a otros tratamientos <sup>(53)</sup>.

Pese a que los resultados de esta técnica han sido beneficiosos para la EM agresiva, aún no se encuentra integrada como terapia clínica de rutina, posiblemente debido al gran número de efectos adversos que provoca. Alguna de las reacciones adversas que produce son: citopenia, alopecia, fiebre, síndrome de injerto, mucositis, infección y otros efectos relacionados con procedimientos de trasplantes autólogos. Además a largo plazo, también puede causar infertilidad y desarrollo de malignidad tardía <sup>(54)</sup>.

- **Células madre mesenquimales**

El uso de células madre mesenquimales es una técnica que está siendo investigada para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias y neurodegenerativas del SNC, en especial la EM. Consiste en el trasplante de células que son multipotentes y por tanto tienen propiedades inmunomoduladoras y regenerativas.

Tradicionalmente, las células multipotentes eran extraídas exclusivamente de la médula ósea, pero en la actualidad se obtienen también de la sangre del cordón umbilical, de la placenta o incluso del tejido adiposo.

Las células madre mesenquimales son capaces de regular la respuesta inflamatoria, promover la diferenciación de las células neuronales y estimular la regeneración de zonas dañadas del SNC. Todo ello se consigue gracias a señales paracrinas periféricas, siempre y cuando estas células se encuentren en la zona lesionada del SNC <sup>(52)</sup>.

## **CONCLUSIÓN**

Tras analizar toda la información encontrada sobre la esclerosis múltiple, se puede concluir que la EM es una de las enfermedades más prevalente en el mundo, con 2,5 millones de afectados. Pese a su alta prevalencia, aún no se conoce su cura, lo que supone un gran reto para la ciencia debido a la necesidad de controlar la enfermedad y reestablecer las funciones dañadas en los pacientes con EM más avanzada. Todo ello ha conducido a la aparición de numerosos proyectos de investigación, especialmente durante las últimas décadas, y a la aprobación reciente de numerosos tratamientos o terapias modificadoras de la enfermedad tanto orales como parenterales.

Aunque la aprobación del interferón  $\beta$  1-b subcutáneo en 1995 como primer tratamiento para la EM supuso un gran avance en el control de los brotes de la enfermedad, en la actualidad han surgido otros tratamientos más prometedores que cuentan con un perfil de efectos adversos más adecuado, como el alemtuzumab, el natalizumab, el acetato de glatirámico, la teriflunomida y el fingolimod, entre otros fármacos. Además el desarrollo de formulaciones orales, ha permitido una mayor adherencia al tratamiento debido a su fácil administración.

Pese a que se ha avanzado mucho en el tratamiento, las terapias aprobadas permiten frenar y retrasar el avance de la enfermedad, pero no recuperar las funciones ya dañadas. Por ello, las nuevas líneas de investigación se basan principalmente en el desarrollo de moléculas que permitan la remielinización de las zonas afectadas.

Como afirma la Asociación Española de Esclerosis Múltiple <sup>(7)</sup>: *“La EM es sinónimo de incertidumbre, si bien para todo el mundo el futuro es incierto, para nosotros un poquito más”* y *“vivir el día a día es el mejor plan de futuro para las personas con Esclerosis Múltiple”*.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Suanprasert N, Taylor BV, Klein CJ, Roforth MM, Karam C, Keegan BM, et al. Polyneuropathies and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;30:284-90.
2. Bove RM, Green AJ. Remyelinating Pharmacotherapies in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):894-904.
3. Aslani S, Jafari N, Javan MR, Karami J, Ahmadi M, Jafarnejad M. Epigenetic Modifications and Therapy in Multiple Sclerosis. *Neuromolecular Med*. 2017;19(1):11-23.
4. Tarlinton RE, Khaibullin T, Granatov E, Martynova E, Rizvanov A, Khaiboullina S. The Interaction between Viral and Environmental Risk Factors in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2).
5. Marrodan M, Alessandro L, Farez MF, Correale J. The role of infections in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019:1352458518823940.
6. Glaser A, Stahmann A, Meissner T, Flachenecker P, Horáková D, Zaratín P, et al. Multiple sclerosis registries in Europe - An updated mapping survey. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;27:171-8.
7. Esclerosis Múltiple España [Internet]. Available from: <https://www.esclerosismultiple.com/>.

8. García Merino A, Ramón Ara Callizo J, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consensus statement on the treatment of multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology in 2016. *Neurologia*. 2017;32(2):113-9.
9. Díaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;30:215-24.
10. Trapp BD, Nave KA. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci*. 2008;31:247-69.
11. Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ, Cohen JA. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet*. 2017;389(10076):1357-66.
12. Prieto González JM. Treatment of multiple sclerosis symptoms and exacerbations. *Med Clin (Barc)*. 2014;143 Suppl 3:39-43.
13. Akgün K, Essner U, Seydel C, Ziemssen T. Daily Practice Managing Resistant Multiple Sclerosis Spasticity With Delta-9-Tetrahydrocannabinol: Cannabidiol Oromucosal Spray: A Systematic Review of Observational Studies. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2019;11:1179573519831997.
14. Gürkan MA, Gürkan FT. Measurement of Pain in Multiple Sclerosis. *Noro Psikiyatr Ars*. 2018;55(Suppl 1):S58-S62.
15. Chalah MA, Riachi N, Ahdab R, Créange A, Lefaucheur JP, Ayache SS. Fatigue in Multiple Sclerosis: Neural Correlates and the Role of Non-Invasive Brain Stimulation. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:460.
16. Morillo Verdugo R, Ramírez Herráiz E, Fernández-Del Olmo R, Roig Bonet M, Valdivia García M. Adherence to disease-modifying treatments in patients with multiple sclerosis in Spain. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:261-72.
17. Vargas DL, Tyor WR. Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *J Investig Med*. 2017;65(5):883-91.
18. Kim Y, Krause TM, Blum P, Freeman L. Disease modifying therapies continue to drive up health care cost among individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;30:69-75.
19. Guarnera C, Bramanti P, Mazzon E. Comparison of efficacy and safety of oral agents for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2193-207.
20. Alroughani R, Inshasi JS, Deleu D, Al-Hashel J, Shakra M, Elalamy OR, et al. An Overview of High-Efficacy Drugs for Multiple Sclerosis: Gulf Region Expert Opinion. *Neurol Ther*. 2019.
21. AEMPS. Ficha técnica Gilenya 0,5 mg cápsulas duras [Internet]. 2015. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11677005/FT\\_11677005.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11677005/FT_11677005.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto).
22. Gholamzad M, Ebtekar M, Ardestani MS, Azimi M, Mahmodi Z, Mousavi MJ, et al. A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. *Inflamm Res*. 2019;68(1):25-38.
23. Kantor D, Johnson K, Vieira MC, Signorovitch J, Li N, Gao W, et al. Real-world persistence with fingolimod for the treatment of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2018;388:168-74.
24. AEMPS. Ficha técnica Aubagio 14 mg comprimidos recubiertos con película [Internet]. 2018. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113838002/FT113838002.html>
25. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs*. 2014;74(6):659-74.

26. Rommer PS, Zettl UK. Managing the side effects of multiple sclerosis therapy: pharmacotherapy options for patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(5):483-98.
27. AEMPS. Ficha técnica Tecfidera 120 mg cápsulas duras gastroresistentes [Internet]. 2018. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/113837001/FT\\_113837001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/113837001/FT_113837001.pdf)
28. Yadav SK, Soin D, Ito K, Dhib-Jalbut S. Insight into the mechanism of action of dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *J Mol Med (Berl)*. 2019.
29. Hosseini A, Masjedi A, Baradaran B, Hojjat-Farsangi M, Ghalamfarsa G, Anvari E, et al. Dimethyl fumarate: Regulatory effects on the immune system in the treatment of multiple sclerosis. *J Cell Physiol*. 2019;234(7):9943-55.
30. AEMPS. Ficha técnica Mavenclad 10 mg comprimidos [Internet]. 2017. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171212001/FT\\_1171212001.pdf?openInSafari=true](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171212001/FT_1171212001.pdf?openInSafari=true)
31. Deeks ED. Cladribine Tablets: A Review in Relapsing MS. *CNS Drugs*. 2018;32(8):785-96.
32. Maurelli M, Bergamaschi R, Antonini A, Fagnoli MC, Puma E, Mallucci G, et al. Interferon-beta injection site reactions in patients with multiple sclerosis. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(8):831-4.
33. AEMPS. Ficha técnica Novantrone 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. 2017. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/57408/FichaTecnica\\_57408.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/57408/FichaTecnica_57408.html)
34. Vollmer T, Stewart T, Baxter N. Mitoxantrone and cytotoxic drugs' mechanisms of action. *Neurology*. 2010;74 Suppl 1:S41-6.
35. AEMPS. Ficha técnica Copaxone 40 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada [Internet]. 2015. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/79515/FT\\_79515.html#10-fecha-de-la-revWoS-n-del-texto](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/79515/FT_79515.html#10-fecha-de-la-revWoS-n-del-texto)
36. Wynn DR. Enduring Clinical Value of Copaxone® (Glatiramer Acetate) in Multiple Sclerosis after 20 Years of Use. *Mult Scler Int*. 2019;2019:7151685.
37. Prod'homme T, Zamvil SS. The Evolving Mechanisms of Action of Glatiramer Acetate. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9(2).
38. AEMPS. Ficha técnica Tysabri 300 mg concentrado para solución para perfusión [Internet]. 2016. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/06346001/FT\\_06346001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/06346001/FT_06346001.pdf)
39. TaşKapilioĞLu Ö. Recent Advances in the Treatment for Multiple Sclerosis; Current New Drugs Specific for Multiple Sclerosis. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2018;55(Suppl 1):S15-S20.
40. AEMPS. Ficha técnica Lemtrada 12 mg concentrado para solución para perfusión [Internet]. 2018. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/112869001/FT\\_112869001.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/112869001/FT_112869001.html)
41. AEMPS. Ficha técnica Ocrevus 300 mg concentrado para solución para perfusión [Internet]. 2018. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171231001/FT\\_1171231001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171231001/FT_1171231001.pdf)
42. Bigaut K, De Seze J, Collongues N. Ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2019;19(2):97-108.
43. Rasche L, Paul F. Ozanimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(18):2073-86.
44. Chaudhry BZ, Cohen JA, Conway DS. Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):859-73.
45. Behrangi N, Fischbach F, Kipp M. Mechanism of Siponimod: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mode of Action. *Cells*. 2019;8(1).

46. Voge NV, Alvarez E. Monoclonal Antibodies in Multiple Sclerosis: Present and Future. *Biomedicines*. 2019;7(1).
47. Arnal-Garcia C A-GR, Brieva L , Calles-Hernandez MC , Casanova-Estruch B , Comabella M , de Las Heras V, et al. Review of the novelties presented at the 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (II). *Rev Neurol* 2013.
48. Kremer D, Akkermann R, Küry P, Dutta R. Current advancements in promoting remyelination in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019;25(1):7-14.
49. Hooijmans CR, Hlavica M, Schuler FAF, Good N, Good A, Baumgartner L, et al. Remyelination promoting therapies in multiple sclerosis animal models: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):822.
50. Green AJ, Gelfand JM, Cree BA, Bevan C, Boscardin WJ, Mei F, et al. Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2017;390(10111):2481-9.
51. Schwartzbach CJ, Grove RA, Brown R, Tompson D, Then Bergh F, Arnold DL. Lesion remyelinating activity of GSK239512 versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised, single-blind, phase II study. *J Neurol*. 2017;264(2):304-15.
52. Cuascut FX, Hutton GJ. Stem Cell-Based Therapies for Multiple Sclerosis: Current Perspectives. *Biomedicines*. 2019;7(2).
53. Cohen JA, Baldassari LE, Atkins HL, Bowen JD, Bredeson C, Carpenter PA, et al. Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Treatment-Refractory Relapsing Multiple Sclerosis: Position Statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019.
54. Das J, Sharrack B, Snowden JA. Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis: a Review of Current Literature and Future Directions for Transplant Haematologists and Oncologists. *Curr Hematol Malig Rep*. 2019.