



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TRATAMIENTO DE ADMINISTRACIÓN ORAL
EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE, SIPONIMOD Y
ÚLTIMAS INVESTIGACIONES.**

Autor: Paula Marqués Gómez

Fecha: 22 julio 2020

Tutor: Covadonga Álvarez Álvarez

Resumen

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad neurológica, crónica, autoinmune, de causa desconocida, que afecta al sistema nervioso central (SNC).

El sistema inmunitario reconoce como antígenos a los componentes de la vaina de mielina que rodea a los axones, lo que desata una inflamación crónica contra el SNC. Esta inflamación junto con el proceso de desmielinización, conducen a la neurodegeneración y a la progresión de la discapacidad, siendo una patología altamente incapacitante.

La última década ha mostrado una revolución en las opciones de tratamiento de la EM cambiando sustancialmente su abordaje, consiguiendo mejorar el curso de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes, pero no existe en la actualidad un tratamiento que cure esta enfermedad.

Recientemente la Comisión Europea ha autorizado siponimod, un nuevo fármaco de administración oral bajo el nombre de Mayzent para tratar a pacientes adultos con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP), convirtiéndose en el primer y único tratamiento oral indicado para estos pacientes.

Actualmente existen varias líneas de investigación abiertas que proporcionan un futuro muy prometedor y esperanzador para la EM.

Introducción

La Esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad crónica, inflamatoria y desmielinizante más frecuente del sistema nervioso central (SNC). Suele iniciarse entre los 20-40 años de edad con una mayor predisposición en mujeres que en hombres y es la primera causa de discapacidad no traumática en personas jóvenes ⁽¹⁾.

Se estima que la padecen unos 47.000 españoles y se calcula que en la actualidad existen 2,5 millones de afectados en todo el mundo, lo que supone un elevado coste sanitario, laboral y social.

Se define como una enfermedad progresiva multifactorial, de evolución y etiología muy heterogénea. Cursa con la aparición de lesiones inflamatorias focales (placas) en la sustancia blanca cerebral, en las que lo más llamativo es la pérdida de mielina (desmielinización), con preservación relativa de los axones en la fase precoz, aunque puede estar muy afectada en las fases finales.⁽²⁾

Aunque históricamente la EM se haya considerado una enfermedad autoinmune desmielinizante con patogenia mediada por los linfocitos TH1, en la actualidad se reconoce como una patología mucho más compleja en la que no solo participa el sistema inmune, sino que también se produce daño axonal en los oligodendrocitos, las neuronas y los axones.^(3,4)

Los primeros tratamientos para ayudar a controlar los signos y síntomas de la enfermedad se desarrollaron en la década de los 90. Hoy en día la EM no tiene cura pero existen tratamientos que pueden atrasar la progresión de la enfermedad como veremos más adelante.

1. Etiología de la EM

La etiología de la EM es muy compleja. Se cree que se produce como resultado de la interacción de factores ambientales en individuos genéticamente predispuestos.⁽⁵⁾

Aunque no es una enfermedad hereditaria, existe un fuerte componente genético en su etiología, como lo demuestra la agrupación de casos de EM dentro de las familias. El riesgo de desarrollar EM es 10-50 veces mayor entre familiares de primer grado de pacientes con EM que la población general (riesgo absoluto 2-5%), además se ha registrado una incidencia de la enfermedad 6 veces mayor entre gemelos monocigóticos que entre gemelos dicigóticos.⁽⁶⁾

A nivel genético, no se considera una enfermedad monocigótica, sino que se han descrito infinidad de variantes alélicas implicadas en su desarrollo dentro de las cuales las más relacionadas son las que tienen que ver con los genes del complejo de histocompatibilidad de clase I y II. El alelo de clase I HLA-DRB1*15:01 se asocia con un incremento del riesgo de EM, mientras que el de clase II HLA-A*02 se considera un factor protector.⁽⁶⁾

A pesar de la importancia de la composición genética, esta no es suficiente para explicar por qué unos individuos desarrollan EM y otros no, lo que demuestra la importancia que tienen los factores ambientales y el estilo de vida en el desarrollo de la enfermedad. Esta importancia se pone de manifiesto debido a la capacidad de ciertos factores ambientales en alterar la expresión de algunos genes, produciendo los llamados cambios epigenéticos.⁽⁷⁾

Se ha relacionado el desarrollo de EM con muchos factores de riesgo ambientales como la infección previa por el virus Epstein-Barr, debido a una posible reacción cruzada de las proteínas del virus con la mielina. También con el consumo de tabaco, la exposición a toxinas y los niveles plasmáticos de vitamina D, que podría tener un efecto protector, por lo cual niveles bajos de esta vitamina se relacionan con un mayor riesgo, lo que explicaría la mayor incidencia en países de altas latitudes debido a una menor exposición solar.⁽⁸⁾

2. Fisiopatología

Aunque la fisiopatología de la EM no es conocida completamente, se considera una enfermedad autoinmune, en la que las células del sistema inmune son capaces de atacar a determinados antígenos de la mielina, produciendo desmielinización y daño axonal.⁽⁶⁾

En el encéfalo y en la médula espinal las fibras nerviosas están rodeadas de una capa externa que las protege llamada mielina la cual es producida por los oligodendrocitos.⁽⁶⁾

Se cree que la destrucción de la mielina es el resultado de una respuesta no correcta del sistema inmunológico hacia el propio organismo, produciéndose la infiltración de los linfocitos Th1 y Th17 proinflamatorios en el SNC, donde atacan antígenos propios dando lugar a una serie de procesos inflamatorios que lesionan la vaina y las células encargadas de formar dicha vaina produciéndose las primeras lesiones en forma de placas o focos de desmielinización.

La actividad de estas células T proinflamatorias está modulada por poblaciones de células T reguladoras, por lo que el balance entre ambas es crítico para determinar el desarrollo de la enfermedad.⁽⁹⁾

Patológicamente, la EM se caracteriza por la presencia en el SNC de estas lesiones (placas) inflamatorias desmielinizadas que evolucionan en el tiempo y en el espacio. Las lesiones del SNC detectadas en la EM se caracterizan por la disrupción de la barrera hematoencefálica, inflamación, desmielinización, pérdida de oligodendrocitos, gliosis reactiva y degeneración neuronal/axonal. La pérdida neuronal/axonal progresiva se considera la causa más importante de discapacidad neurológica en la EM.⁽¹⁰⁾

La neurodegeneración es un proceso lento resultante de la aparición de una inflamación crónica difusa en el SNC a partir de una inflamación inicial aguda mediada por los linfocitos T. Este proceso inflamatorio está asociado a numerosos cambios moleculares, como la

producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, citoquinas y glutamato, así como alteraciones en las concentraciones de iones.⁽¹⁰⁾

A pesar de que esta neurodegeneración es detectable desde los estadios iniciales de la enfermedad, la acción de mecanismos compensatorios del SNC evita la aparición de síntomas neurológicos permanentes en esta etapa. Sin embargo, la neurodegeneración acumulada a lo largo del curso de la enfermedad sobrepasa eventualmente la capacidad de estos mecanismos compensatorios, y se produce la alteración de las vías metabólicas neuronales, que provoca daño mitocondrial y disfunción de los canales iónicos. Estas alteraciones desembocan en un proceso mediado por mecanismos de apoptosis y necrosis, resultando en la acumulación progresiva de discapacidad que caracteriza a la EMSP.^(9,10)

3. Presentación clínica

A nivel clínico, la EM puede producir una gran variedad de sintomatología neurológica. Las manifestaciones clínicas dependen de la localización de las placas de desmielinización y la progresión del proceso neurodegenerativo.

Podemos destacar dos manifestaciones principales: el brote y la progresión.

Los brotes o recaídas, responden a un concepto clínico que identifica la aparición de síntomas y/o signos de disfunción neurológica de duración superior a 24 horas, en ausencia de fiebre o infección.

La progresión se define como síntomas o signos típicos de enfermedad desmielinizante de evolución subaguda o crónica con empeoramiento progresivo, contemplándose fases de estabilización.^(11,12)

En los estudios de la evolución de la enfermedad se ha demostrado que el 80-85 % de los pacientes, inician con recaídas, conocida como la forma clínica remitente-recurrente (EMRR). Estas recaídas consisten generalmente en la aparición de síntomas neurológicos debidos a una nueva lesión en el SNC. La recuperación de estos síntomas tras el brote puede ser total o parcial; en este último caso quedarán síntomas residuales (secuelas). En esta forma la enfermedad permanece estable entre los brotes.⁽¹³⁾

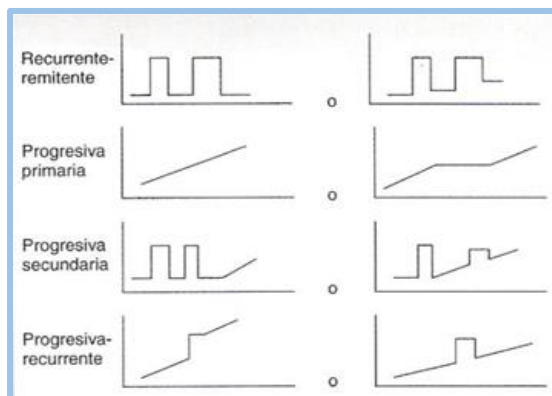


Figura 1. Formas evolutivas de EM

En un 50- 60% de los pacientes con EMRR, a los 10-15 años del comienzo de la enfermedad, la disfunción neurológica progresa de forma gradual, lo que define la forma clínica secundariamente progresiva, en la que pueden o no aparecer nuevas recaídas.⁽¹³⁾

El 10% de pacientes presenta una forma progresiva desde el inicio llamada EM progresiva-primaria (EMPP). Por último, se habla de EM progresiva recurrente (EMPR) en pacientes que en un curso progresivo presentan exacerbaciones ocasionales. (Figura 1)⁽¹⁴⁾

Más tarde se agregó el denominado síndrome clínicamente aislado (SCA) basado en el progreso de los biomarcadores, las imágenes de resonancia magnética (MRI) y los síntomas clínicos, corresponde al primer episodio de disfunción neurológica. Su identificación es

importante porque la mayoría de estos pacientes va a desarrollar una EM con el curso de los años.⁽¹⁵⁾

No todas las lesiones propias de EM producen síntomas. Cuando las lesiones son intensas o extensas, o bien ocurren en áreas elocuentes, producen expresión clínica, por ejemplo, en el nervio óptico, la médula espinal, o el tronco cerebral. La marca de la lesión de EM es la desmielinización focal, pero el grado de lesión de la mielina, de los oligodendrocitos y de los axones varía de unos pacientes a otros.^(14,15)

Los síntomas más característicos son: síntomas motores, síntomas sensitivos, neuritis óptica y síntomas mentales. Otros síntomas menos frecuentes, pero que aparecen en fases más avanzadas de la enfermedad son: problemas urinarios, trastornos del aparato digestivo y disfunción sexual.⁽¹¹⁾

4. Diagnóstico

El diagnóstico de la EM se basa fundamentalmente en la clínica pero también se debe realizar un diagnóstico diferencial con otras patologías infecciosas y autoinmunes que afectan al SNC. Una vez que se plantea la posibilidad de que el paciente tenga una EM se debe realizar un diagnóstico clínico mediante una anámnesis, y una exploración física completa.⁽¹⁶⁾

Además es necesario apoyarse en una serie de pruebas paraclínicas, entre las que se incluyen la resonancia magnética (RM) que es la prueba más útil para el diagnóstico de EM, el análisis del líquido cefalorraquídeo o los potenciales evocados⁽⁹⁾.

Los avances en las técnicas de imagen, sobre todo la resonancia magnética (RM), y otras exploraciones complementarias han permitido crear criterios adicionales que apoyen a la clínica, llegando al diagnóstico de una forma más rápida y segura.⁽¹⁷⁾

Los primeros criterios ampliamente utilizados fueron los criterios de Poser, los cuales han sido sustituidos por los criterios de McDonald desde el año 2001. Los cuales tras varias revisiones y actualizaciones, son los utilizados en la actualidad para el diagnóstico de la EM.⁽¹⁸⁾ (Tabla 1)

CRITERIOS DE MC DONALD REVISADOS POR POLMAN ET AL EN 2010 Y ACTUALIZADOS EN 2017 PARA EL DIAGNÓSTICO DE EM:	
1	Al menos 2 brotes: con evidencia clínica objetiva de al menos 2 lesiones o evidencia clínica de una lesión con constatación de historia clínica razonable de un ataque previo. No se necesitan datos adicionales para el diagnóstico.
2	Al menos 2 brotes: con evidencia clínica objetiva de una lesión. Se necesita demostrar DIS por al menos una lesión en T2, como mínimo en 2 zonas típicas de la EM o esperar un ataque clínico adicional en un sitio diferente del SNC.
3	Un brote: evidencia clínica objetiva de al menos 2 lesiones. La presencia de lesiones tanto asintomáticas como sintomáticas deben ser valoración por RM de criterios DIS y DIT.
4	Un SCA: con criterios por RM o clínica de DIS, la presencia de bandas oligoclonales específicas en LCR permite un diagnóstico de EM
5	Para el diagnóstico de EMPP: debe existir la presencia de una enfermedad progresiva durante al menos un año (prospectiva o retrospectivamente) y dos de los siguientes requisitos adicionales: <ul style="list-style-type: none">a) RMN con 9 o más lesiones en T2 o 4 o más lesiones en T2 con un PEV positivo; y para DIS con o sin LCR positivo. Se pueden tener en cuenta lesiones sintomáticas, asintomáticas, corticales y yuxtacorticales para el diagnóstico.b) RMN espinal con dos lesiones focales en T2.c) LCR con BOC positivas o índice de IgG elevado.
DIS (Diseminación en el espacio), DIT (Diseminación en el tiempo), PEV (potenciales evocados visuales), BOC (bandas oligoclonales).	
a)	A partir de la actualización de 2017, las lesiones sintomáticas pueden usarse para demostrar la DIS o DIT en pacientes con síndrome supratentorial, infratentorial o de médula espinal y las lesiones corticales pueden usarse para demostrar DIS.

Tabla 1. Criterios de McDonald revisados por Polman Et Al en 2010 y actualizados en 2017 para el diagnóstico de EM

Estos criterios incluyen las manifestaciones clínicas indicativas de una lesión desmielinizante así como presencia de lesiones en la RM, que deben de cumplir una serie de características establecidas y la exclusión de otras situaciones que puedan producir un cuadro clínico similar.

En conjunto, permiten definir la existencia de afectación en distintas zonas del SNC (diseminación en espacio) y en diferentes momentos durante la evolución de la enfermedad (diseminación en el tiempo), que es lo que caracteriza a la enfermedad. ⁽¹⁹⁾

5. Tratamiento

Actualmente, la EM no tiene cura, pero existe una gran cantidad de tratamientos farmacológicos que pueden servir para paliar y retrasar el avance de la enfermedad. Asimismo, pueden controlar los síntomas, reducir la gravedad de estos y ayudar al paciente a mantener su calidad de vida. ⁽¹⁹⁾

Desde el punto de vista terapéutico hay que distinguir tres tipos de tratamientos:

1. Tratamiento del brote:

Las recaídas tienen un marcado carácter inflamatorio e inmunológico, por lo que el tratamiento de elección son los glucocorticosteroides, capaces de reducir la intensidad y la duración de la recaída, pero no afectan a la progresión de la discapacidad. ⁽²⁰⁾

El régimen preferente consiste en el empleo de metilprednisolona por vía intravenosa en dosis elevadas. Por otro lado, en los cuadros agudos graves resistentes a corticosteroides, la plasmaféresis en días alternos produce excelentes resultados en más del 40% de los pacientes afectados. ⁽¹⁹⁻²¹⁾

2. Tratamiento sintomático:

Las personas con EM presentan una gran variedad de síntomas, los cuales afectan gravemente a su calidad de vida, por lo que es importante su tratamiento. Para el tratamiento de los síntomas crónicos más frecuentes de los pacientes con EM se utilizan los medicamentos mencionados en la tabla 2. ⁽²⁰⁾

Síntomas	Medicamentos
Rigidez	Baclofen, Diazepam, Toxina botulínica
Fatiga	Amantadina, Inhibidores de la recaptación de serotonina (como la Fluoxetina)
Dolor agudo relacionado con la EM	Carbamazepina y benzodiazepinas
Dolor crónico relacionado con la EM	Antidepresivos tricíclicos y fisioterapia
Disfunción de la vejiga	Bloqueadores α -adrenérgicos
Disfunción sexual	Sildenafil, Papaverina, prostaglandinas
Vértigo	Ondasetrón
Espasticidad	Baclofeno, Tizanidin, Diazepam, Gabapentina
Fasciculaciones musculares	Isoniazida y estimulación cerebral a través del implante de un electrodo que estimule el tálamo

Tabla 2: Tratamiento farmacológico de los síntomas crónicos en pacientes con EM.

3. Tratamiento modificador:

Los tratamientos modificadores no curan la EM ni alivian los síntomas, sin embargo, pueden modificar su curso y reducir la cantidad de brotes y lesiones en la Resonancia Magnética cerebral además de retrasar el incremento de la discapacidad. ⁽²²⁾

Se sabe que la respuesta inmune ocurre pronto en el curso de la EM, y que los últimos estadios de la enfermedad son menos inflamatorios y más degenerativos. Por eso, el tratamiento debería iniciarse en fases tempranas. Si se plantea comenzar a administrarse un tratamiento modificador de la enfermedad, es importante tener en cuenta el balance beneficio/riesgo para cada persona con EM, los efectos secundarios que puedan producirse, el tipo de EM, el modo y frecuencia de la administración y monitorización así como el impacto en la vida cotidiana del paciente (tanto el impacto emocional, como el impacto en el estilo de vida, preferencias personales...). (22)

Actualmente existen 16 fármacos modificadores de la enfermedad aprobados por la European Medicines Agency, todos ellos con un perfil predominantemente antiinflamatorio (23). Están indicados principalmente para la EMRR ya que en las formas progresivas de la EM existe una mayor degeneración que inflamación, lo que puede hacer que el efecto de estos fármacos sea marginal.

La inmunoterapia ha sido hasta ahora la principal estrategia terapéutica para luchar contra la EM. Tabla 3. (24)

	OBJETIVO	TRATAMIENTO	NOMBRE COMERCIAL	RUTA DE ADM	MECANISMO DE ACCIÓN	RESULTADO DEL TRATAMIENTO	EFECTOS ADVERSOS		
1ª Línea (inmunomoduladores)	Prevenir la discapacidad neurológica a largo plazo.	Interferón beta-1a	Avonex	IM 1/semana	Análogo a citocina.	Reducción en la tasa de brotes.	Efectos adversos de tipo gripal. Síntomas neurológicos transitorios.		
			Rebif	SC 3/semana					
	Reducir la frecuencia e intensidad de los ataques y prevenir la acumulación de discapacidad asociada con la transición a la forma SPMS.	Interferón beta-1b	Betaferón Extavia	SC días alternos	Análogo a citocina no glucosilado.	Reducción del 30% de la tasa de brotes.	Vasodilatación, dolor torácico, disnea, palpitaciones.		
		Acetato de Glatirámero	Copaxone	SC diaria o 3/semana	Péptidos sintéticos Inductores de linfocitos T.				
		Fumarato de dimetilo	Tecfidera	Oral 1/día	Agente antiinflamatorio, inmunomodulador y antioxidante.			Efecto protector sobre las neuronas y oligodendrocitos.	Sofocos, diarrea, dolor abdominal y exantema.
		Teriflunomida	Aubagio	Oral 1/día	Inhibe la proliferación de linfocitos B y T activados.			Nivel de eficacia modesto, aunque clínicamente relevante.	Trastornos hepáticos y digestivos.
		Azatioprina	Imurel	IV u Oral	Disminución de células en rápida proliferación como son los linfoides.			Reduce la tasa de brotes en formas recurrentes.	Depresión medular, alteraciones gastrointestinales.
2ª Línea (inmunosupresores)	Se administran cuando, a pesar de haber recibido otro tratamiento, continúan apareciendo brotes o signos de actividad.	Fingolimod	Gilenya	Oral 1/día	Modulador del receptor de esfingosina-1P produce redistribución de los linfocitos.	Disminuye el riesgo de inflamación y lesiones en tejido nervioso.	Efectos teratogénos y embriotóxicos en roedores.		
		Natalizumab	Tysabril	IV 1/mes	Ac monoclonal que inhibe las moléculas de adhesión. Evita la penetración de leucocitos al SNC.	Reducción de la tasa de brotes.	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).		
		Alemtuzumab	Lemtrada	IV (ciclos anuales)	Ac monoclonal, activa citólisis. Disminuye el efecto de las células del SI sobre la mielina.	Reduce un 50-80% la tasa anual de recaídas.	Eventos de tipo autoinmune: tiroideo, trombocitopénico y renal.		
		Mitoxantrona	Novantrone	IM cada 3 meses	Agente intercalante del DNA. Efecto citocida.	Efecto sobre las caídas y la progresión.	Nauseas, amenorrea, infecciones respiratorias.		

Tabla 3: Resumen de la inmunoterapia en EM

El ideal del tratamiento sería la consecución de un completo control clínico (ausencia de brotes y de progresión) y también de neuroimagen (estabilización de las lesiones en RMN).⁽²⁴⁾ Para ello, debe incluir tanto farmacoterapia como tratamiento rehabilitador físico y neuropsicológico.

Este último mejora la capacidad motora y la calidad de vida y se individualizará según las características de los pacientes. Podrá incluir fisioterapia, atención psicológica, terapia ocupacional y logopedia. Se ha tratado también de relacionar la dieta con las causas e incluso con el tratamiento de la EM, promoviéndose diversos tipos de dieta como las más apropiadas para estos pacientes: baja en grasas saturadas, aumento de ácidos grasos poliinsaturados, suplementos vitamínicos, alimentos sin gluten, etc. Sin embargo, los estudios clínicos disponibles no han podido confirmar el posible beneficio de ninguna de tales dietas.⁽²⁵⁾

Objetivos

El objetivo principal del presente trabajo ha sido realizar una revisión bibliográfica sobre Siponimod, detallando sus principales características tales como mecanismo de acción, eficacia clínica y seguridad, advertencias y reacciones adversas, así como su comparación con otros fármacos de administración oral indicados en EM.

También se realiza una visión general acerca de la importancia de la microbiota en este campo y nuevas terapias prometedoras.

Material y métodos

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica exhaustiva tanto nacional como internacional.

Para ello se han consultado libros y revistas científicas en diferentes bibliotecas sobre el estudio de la enfermedad y el panorama actual, así como informes en diversas organizaciones como la Asociación Española de Esclerosis Múltiple (AEDEM) y fundaciones como GAEM y FEM.

También se han consultado diferentes bases de datos: PubMed, Medline, Google académico, Elsevier, ScienceDirect, Bucea, etc.

Se seleccionaron los estudios publicados a partir del 2015 hasta la actualidad, utilizando como palabras clave Multiple sclerosis en combinación con: siponimod, emerging therapies, microbiome...

Entre toda la información disponible en un tema tan amplio como es la esclerosis múltiple, se ha intentado sintetizar centrándonos en los nuevos avances terapéuticos, principal objetivo del presente trabajo fin de grado.

Resultados y discusión

En 1993, la Food and Drug Administration (FDA) autorizó el primer interferón beta para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM). Estos hechos iniciaron el despegue de la investigación clínica y, cuando finalizaba esa década, se supo la importancia de iniciar el tratamiento lo antes posible para limitar el daño axonal. De forma progresiva, se han ido incorporando fármacos y pautas terapéuticas hasta configurar el arsenal actual de la EM.⁽²⁶⁾ Los tratamientos inyectables (Interferón beta y Acetato de glatirámero) revolucionaron el manejo de la enfermedad, pero en algunos pacientes, las inyecciones y sus efectos secundarios causan molestias e intolerancias, lo que puede poner en peligro la adherencia.⁽²⁷⁾

Una de las principales limitaciones del tratamiento para la EM ha sido siempre la vía de administración. Hasta hace muy poco, todas las terapias aprobadas para esta enfermedad eran de administración intramuscular, subcutánea o intravenosa. La aparición de las terapias orales ha proporcionado no solo una mejora significativa en la calidad de vida del paciente y la adherencia al tratamiento, sino que además da lugar a una menor utilización de recursos sanitarios y gastos hospitalarios.⁽²⁸⁾

Estos medicamentos orales han expandido ampliamente las opciones de tratamiento para personas con EMRR. (Figura 2)⁽²⁸⁾

Principio activo	EF y Empresa	Año	Posología (p.o.)
Fingolimod	Gilenya® de <i>Novartis Europharm Ltd.</i>	2011	1 cap./día
Teriflunomida	Aubagio® de <i>Sanofi-Aventis Groupe</i>	2013	1comp./día
Dimetilfumarato	Tecfidera® de <i>Biogen Idec Ltd.</i>	2014	1 cap./12h
Cladribina	Mavenclad® de <i>MerckSero Europe Ltd.</i>	2017	Dpte. peso corporal

Figura 2. Fármacos orales aprobados para EM hasta 2017

Bajo el nombre de Gilenya® se comercializó el primer medicamento de este grupo. Su principio activo es fingolimod, un antagonista del receptor S1P1 de la esfingosina. La acción bloqueante del fingolimod dificulta o impide la liberación y migración de los linfocitos activados desde los ganglios linfáticos a los tejidos periféricos, reduciendo, en consecuencia, la posibilidad de infiltración de estas células en el SNC y evitando así su participación en los procesos inflamatorios. Atraviesa fácilmente la BHE, penetrando en el SNC, donde actúa sobre los receptores de la esfingosina presentes en las células gliales y en las neuronas.⁽²⁹⁾

Posteriormente fue aprobado Aubagio®, la teriflunomida. Este fármaco es capaz de inhibir de manera selectiva y reversible, la enzima mitocondrial Dihidroorotato deshidrogenasa (DHO-DH), vital en la síntesis de nuevo de pirimidinas, imprescindibles, a su vez, para la formación

de linfocitos. Esto podría explicar la disminución en la proliferación de linfocitos B y T activados en el SNC. ⁽³⁰⁾

El dimetilfumarato fue comercializado bajo el nombre de Tecfidera[®], es un éster del ácido fumárico capaz de activar la vía de transcripción del factor nuclear 2 (Nrf2). Aunque su mecanismo de acción no es del todo conocido, esta vía representaría un sistema de defensa celular ante estímulos potencialmente tóxicos, incluyendo el estrés inflamatorio y oxidativo. Mediante la activación de esta vía, se le atribuye a DMF la capacidad de reducir la respuesta de las células inflamatorias, tanto a nivel periférico como central, y de ejercer un efecto citoprotector sobre el SNC frente a estímulos tóxicos, proporcionando un efecto beneficioso sobre los mecanismos patogénicos de la EM. ⁽³¹⁾

Mavenclad[®] fue aprobado por la EMA en 2017. Su principio activo, cladribina, es un análogo nucleósido de la desoxiadenosina. Para ser activo debe fosforilarse hasta su forma trifosfato intracelularmente, lo que ocurre, principalmente, en las células linfocitarias. Una vez activo, el fármaco altera el metabolismo celular, daña el ADN y, finalmente, produce la muerte celular y la eliminación selectiva de linfocitos T y B, tanto en división como en reposo. ⁽³²⁾

La teriflunomida y el dimetilfumarato indicados en las formas de EMRR, se sitúan en la 1ª línea del tratamiento, mientras que el fingolimod solo está indicado como fármaco de 1ª línea en formas graves de EMRR y como 2ª línea para «pacientes no respondedores». La recién incorporada cladribina sólo está indicada, por el momento, en casos de EMRR de alta actividad. ⁽²⁸⁾

Si bien, los tratamientos inyectables tienen una larga trayectoria de seguridad, sus beneficios terapéuticos moderados pueden verse comprometidos por la falta de cumplimiento. Los agentes orales que se administran 1 vez al día (como fingolimod y teriflunomida) o 2 veces al día (DMF) poseen el potencial teórico de aumentar la continuidad del tratamiento por parte del paciente al eliminar la incomodidad de las inyecciones frecuentes. ⁽²⁷⁾

No obstante, también pueden presentarse problemas de tolerabilidad con los medicamentos orales, como infecciones por herpes zóster con el fingolimod, malestar gastrointestinal con el DMF y reducción del grosor del cabello con la teriflunomida ⁽²⁸⁾. Además, también pueden ocurrir efectos secundarios sistémicos potencialmente graves con cada uno de estos agentes orales. Asimismo, la teratogenicidad es una preocupación, ya que muchos pacientes con EM son mujeres con capacidad de concebir; el fingolimod y el DMF poseen la clasificación de categoría C de la FDA en el embarazo, y la teriflunomida posee la categoría X. La experiencia aún muy limitada no ha demostrado un potencial teratogénico de estos medicamentos en humanos. ⁽³³⁾

Varias terapias modificadoras de la enfermedad (DMT) han demostrado eficacia para reducir las recaídas y la actividad general de la enfermedad en la EMRR, mientras que la mayoría de estos y otros tratamientos en investigación no han podido evitar el empeoramiento de la enfermedad en la EM progresiva ⁽³⁴⁾. Esto puede explicarse por el predominio de la inflamación aguda en la fisiopatología de las manifestaciones clínicas de EMRR. Sin embargo, en el curso patológico entre EMRR y EMSP, otros factores pueden desempeñar un papel importante, como el efecto de la inflamación de larga data; agotamiento de mecanismos compensatorios y reparadores; y factores genéticos, dependientes de la edad y exógenos. ⁽³⁵⁾

Los DMT aprobados para la EM tienen poco o ningún efecto en la regulación de estos procesos biológicos, como lo demuestra el beneficio modesto o ausente de la mayoría de los tratamientos en la progresión de la discapacidad que es independiente de las recaídas. ⁽³⁵⁾

Las personas afectadas de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR), pueden pasar a Secundaria Progresiva con el paso del tiempo, viendo limitados su tratamiento farmacológico ya que los fármacos indicados para la forma Remitente-Recurrente no siempre ofrecen efectividad en esta fase.

En marzo de 2019, Novartis recibió la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. para Siponimod, el cual ha sido autorizado recientemente por la Comisión Europea con el nombre de Mayzent, para tratar a pacientes adultos con EMSP con enfermedad activa evidenciada en recaídas o imágenes de actividad inflamatoria. ⁽³⁶⁾

La autorización para el mercado europeo hace de Mayzent el primer y único tratamiento oral indicado en pacientes con EMSP, con potencial para retrasar la progresión de esta enfermedad debilitante. Este tratamiento brinda esperanza para mejorar la atención y la calidad de vida de estos pacientes que han estado desatendidos durante mucho tiempo.

SIPONIMOD

❖ DESCUBRIMIENTO

Siponimod (BAF312) es un análogo estructural de la esfingosina, un esfingolípido endógeno involucrado en la regulación de una gran variedad de funciones biológicas, entre las que se encuentran el tráfico de linfocitos, la función de los cardiomiocitos, el desarrollo vascular y la supervivencia celular. ⁽³⁷⁾

Esfingosina-1-fostato (S1P) es el metabolito bioactivo de la esfingosina in vivo. Se une a una familia de receptores acoplados a la proteína G que presenta cinco subtipos distintos expresados diferencialmente en la superficie de varios tipos de células, como miocitos (S1PR1 y S1PR3), linfocitos (S1PR1), astrocitos, oligodendrocitos y neuronas (S1PR1 y S1PR5). ^(37,38)

El descubrimiento de la exhibición de efectos inmunosupresores mediante un esfingolípido natural modificado químicamente (fingolimod) al antagonizar funcionalmente S1PR1 condujo al desarrollo clínico y aprobación de esta molécula para el tratamiento de la EMRR. ⁽³⁸⁾

Sin embargo, fingolimod también presenta afinidad hacia S1PR3 que es internalizado por los miocitos cardiacos después de la interacción con la forma fosforilada del fármaco. Esto produce la reducción de la frecuencia cardiaca, y en ocasiones puede dar lugar al bloqueo auriculoventricular y al paro cardiaco, por lo que se recomienda realizar una monitorización cardiaca de 6 horas a los pacientes que inician este tratamiento. Además de estas limitaciones el fingolimod tiene una vida media prolongada (requiere aproximadamente 2 meses para su eliminación después de finalizar el tratamiento), todo esto ha llevado a la industria farmacéutica a desarrollar moduladores de S1PR con una vida media más corta y sin afinidad hacia S1PR3 con el objetivo de asociar la eficacia de fingolimod para la EM con un mejor perfil farmacocinético y de seguridad.

❖ MECANISMO DE ACCIÓN

Siponimod es un derivado sintético del fingolimod obtenido por varias modificaciones estructurales las cuales proporcionan una mayor rigidez en la cadena alquílica lipofílica, lo que confiere selectividad para S1PR1 y S1PR5, actuando como un modulador selectivo del receptor S1P de última generación. ⁽³⁷⁾

Está indicado para el tratamiento de formas recidivantes de EM, que incluye el síndrome clínicamente aislado, la forma Remitente-Recurrente y la EM Progresiva Secundaria Activa. Siponimod se une selectivamente a los receptores S1P1 y S1P5, en relación al receptor S1P1, impide a los linfocitos salir de los nódulos linfáticos y, en consecuencia, no acceden al SNC de pacientes con EM. Esto de lugar a los efectos antiinflamatorios de Mayzent. Por otra parte, penetra en el SNC y se une al receptor S1P5 presente en células específicas del SNC entre las que se encuentran los oligodendrocitos y astrocitos, y ha mostrado efecto neuroprotector y pro-remielinizadores en modelos preclínicos de EM. ⁽³⁹⁾

❖ DESARROLLO CLÍNICO

Un ensayo exploratorio de Fase I de siponimod mostró que la administración del fármaco fue segura en general a múltiples dosis en un grupo de 48 voluntarios sanos, aunque se vio que producía bradicardia transitoria a pesar de no presentar afinidad por S1PR3.

El análisis farmacocinético reveló una vida media de 30 horas para siponimod, con eliminación completa del fármaco en 7 días aproximadamente.

Posteriormente se realizó el estudio BOLD, un ensayo aleatorizado de Fase II de rango de dosis para evaluar la eficacia y seguridad de siponimod versus placebo y con dosis adaptativas en pacientes con EMRR. La dosis más elevada de siponimod (10 mg) logró reducir el número de recaídas frente a placebo y se registraron un 80% menos de lesiones cerebrales en las resonancias magnéticas nucleares (RMN), obteniéndose resultados similares para la dosis de 2 mg. Se observó que las primeras dosis de siponimod producían bloqueo auriculoventricular y bradicardia las cuales con una dosificación gradual se podía reducir su incidencia ⁽⁴⁰⁾. Este estudio demostró que el siponimod es seguro y eficaz a dosis bajas, por lo que la dosis de 2 mg se seleccionó para llevar a cabo un ensayo de fase III (EXPAND).

En 2012, se inició este gran estudio (EXPAND), la opinión positiva del CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) y posterior aprobación en Europa de siponimod se basa en los datos innovadores de dicho estudio, en el cual se compara la eficacia y seguridad de siponimod frente al placebo en personas con EMSP.

❖ ESTUDIO EXPAND

EXPAND es un estudio de Fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que compara la eficacia y seguridad de Siponimod frente al placebo en personas con EMSP con distintos niveles de discapacidad, que presentan puntuaciones de 3,0 a 6,5 en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS). ^(41,42)

Se trata del mayor estudio aleatorizado y controlado en EMSP hasta la fecha, incluyó 1651 personas con EMSP de 31 países. ⁽⁴²⁾

Para realizar el estudio, las personas reclutadas eran representativas de una población con EMSP típica. Al inicio del estudio tenían una edad media de 48 años y llevaban

aproximadamente 17 años viviendo con la EM. Los pacientes habían recibido un diagnóstico de EMSP, con evidencia documentada de progresión en los 2 últimos años en ausencia de brotes o con independencia de los mismos, sin evidencia de brotes en los 3 meses previos al reclutamiento, además de presentar una puntuación media de 6 en la EDSS, lo que corresponde con la necesidad de ayuda unilateral para caminar (bastón, muleta). En relación con la actividad de la enfermedad, las características distintivas de la actividad inflamatoria en la EMSP pueden estar relacionadas con los brotes o con la imagen (es decir lesiones T1 realizadas con Gd o lesiones T2 activas).⁽⁴²⁾

El estudio reclutó 1651 pacientes (60% mujeres) que fueron aleatorizados para recibir 2 mg de siponimod o placebo en una proporción 2:1 una vez al día respectivamente. Se realizaron evaluaciones clínicas en el momento de la selección, cada 3 meses y en el momento que se producía un brote y evaluaciones por RM al inicio y cada 12 meses.

El tiempo medio de estudio fue de 21 meses, con la mayoría de los pacientes (87%) participando durante al menos 1 año.

El criterio de valoración principal del estudio EXPAND fue el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses, definida como un aumento de 1 punto en EDSS si la puntuación inicial era 3,0-5,0; o un aumento de 0,5 si el puntaje inicial era 5,5-6,5.

Se investigó a su vez, un subgrupo de pacientes con enfermedad activa (n= 779) definido como pacientes con brotes en los dos años previos al estudio y/o presencia de lesiones T1 realizadas con gadolinio al inicio del estudio. Las características basales fueron similares a excepción de los signos de actividad en comparación con la población global.

Los resultados de EXPAND en la población global mostraron que Siponimod redujo significativamente el riesgo de progresión de la discapacidad confirmada (PDC) a tres meses en un 21% frente al placebo (objetivo primario), además Mayzent retrasó significativamente el riesgo de PDC a seis meses un 26% frente al placebo. (Figura 3)⁽⁴¹⁾

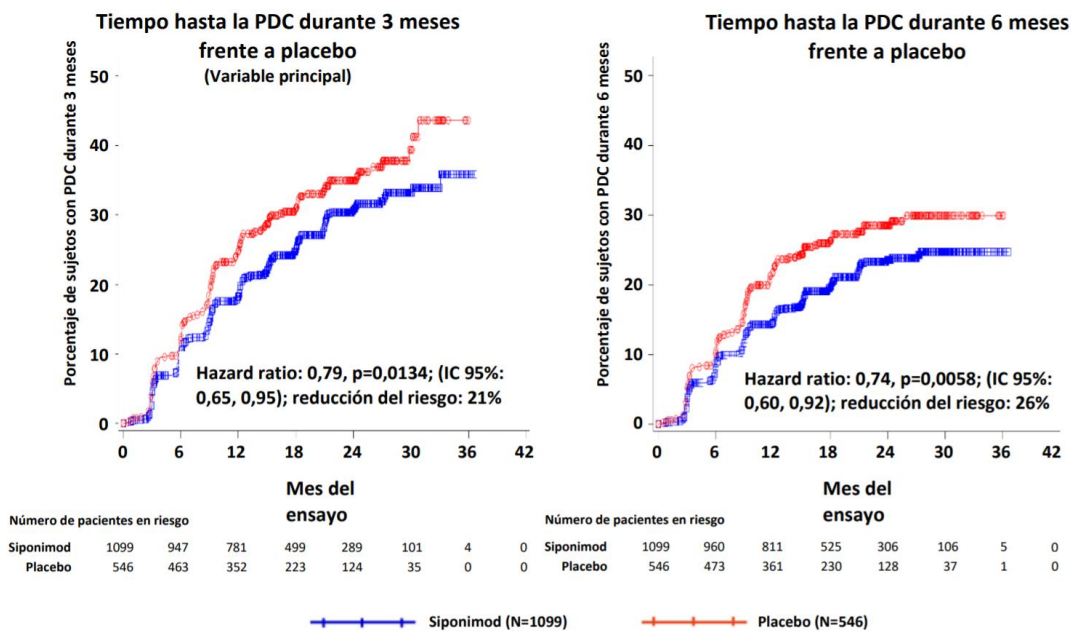


Figura 3: Pacientes con PDC durante 3 y 6 meses en base a las curvas EDSS-Kaplan-Meier (conjunto de análisis completo)

En el subgrupo de pacientes tratados con siponimod, los resultados obtenidos demostraron:

- Que el tiempo hasta el inicio de PDC a tres y seis meses se retrasó significativamente en un 31% en comparación con el placebo y en un 37% respectivamente. (Figura 4) ⁽⁴¹⁾
- Reducción de la tasa anual de brotes (TAB) se redujo en un 46% en comparación con el placebo.
- Resultados favorables significativos en otras medidas de la actividad de EM relevantes, incluida la actividad de la enfermedad de RM y la pérdida de volumen cerebral (atrofia cerebral).

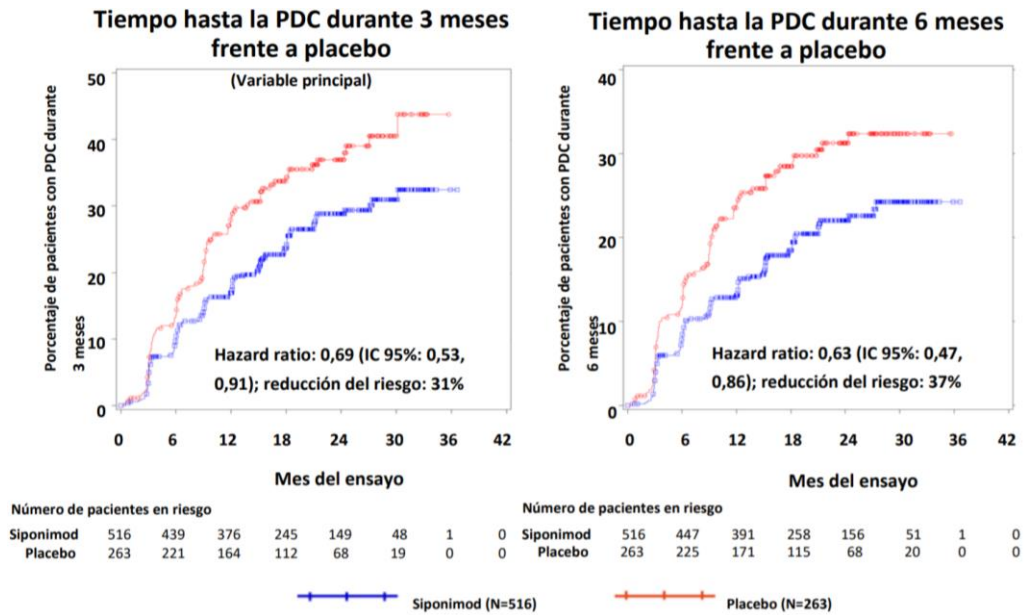


Figura 4: Pacientes con PDC durante 3 y 6 meses en base a las curvas EDSS-Kaplan-Meier.

Subgrupo con EMSP activa.

Se pueden destacar varios puntos secundarios relevantes en el estudio como un menor aumento en el volumen de la lesión T2 desde el inicio en aquellos pacientes tratados con siponimod frente a aquellos tratados con placebo. Además, un mayor número de pacientes que recibieron siponimod en comparación con placebo no presentaron lesiones que aumentan el gadolinio ni presentaron lesiones T2 nuevas o en aumento. Todos estos hallazgos sugieren una potente actividad antiinflamatoria de siponimod en pacientes con SPMS. El único resultado secundario clave en el que no mostró una diferencia significativa fue en la prueba de marcha cronometrada de 25 pies (T25FW). ⁽⁴³⁾

Por tanto, podemos afirmar que el siponimod redujo la actividad inflamatoria (es decir, menos lesiones potenciadoras de gadolinio y lesiones T2 nuevas o agrandadas), así como la progresión de la neurodegeneración (es decir, reducción de la progresión de la discapacidad y atrofia cerebral).

Si es cierto que algunas reacciones adversas se informaron con mayor frecuencia en el grupo de siponimod, lo que provocó posibles riesgos de seguridad y a la interrupción del tratamiento en el 7,6% de los pacientes. Los eventos adversos más comunes fueron dolor de cabeza, infección del tracto urinario, caídas, nasofaringitis e hipertensión.

En análisis adicionales a este estudio también se demostró que el siponimod puede ayudar a los pacientes a mantener su movilidad durante un promedio de más de cuatro años. Además, se vio que reduce la pérdida de volumen de materia gris a uno y dos años, lo que supone un factor clave de la progresión de la discapacidad y el deterioro cognitivo en pacientes con EMSP. ^(43,44)

El siponimod atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, ejerciendo efectos potencialmente beneficiosos por una interacción directa con las células cerebrales.

Los estudios in vitro y en modelos animales han demostrado que además de los efectos inmunomoduladores, dicho fármaco puede tener propiedades protectoras frente a la neurodegeneración, así como promover la remielinización en el SNC.

Es posible que el siponimod evite la atrofia cerebral y la progresión de la enfermedad al interferir directamente con las células cerebrales, como los astrocitos, la microglía, los oligodendrocitos o las neuronas.

Este efecto neuroprotector del siponimod sugerido en varios estudios podría explicar el beneficio observado en la progresión de la discapacidad en pacientes con EMSP tratados con siponimod. ⁽⁴³⁾

❖ FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Mayzent es un comprimido que se administra por vía oral una vez al día, se presenta en tabletas de 0,25 mg o 2 mg.

Este tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de la esclerosis múltiple, normalmente se comienza con una dosis baja y se aumentará la dosis para los primeros 4 o 5 días.

La absorción del siponimod es elevada ($\geq 70\%$), se alcanzan concentraciones máximas en 4 horas aproximadamente tras la administración oral y presenta una gran biodisponibilidad oral (84% aproximadamente).

Presenta una unión a proteínas muy elevada en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Se metaboliza principalmente por el citocromo P4502C9 (CYP2C9) y se elimina de la circulación sistémica por el metabolismo y la excreción biliar/fecal posterior.

❖ ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La FDA ha señalado una gran cantidad de precauciones en referencia a este fármaco, entre ellas se puede destacar:

- Antes de iniciar el tratamiento con siponimod se deben evaluar los siguientes parámetros:
 - Se debe disponer de un recuento sanguíneo completo (CSC) reciente y realizar evaluaciones de forma periódica a lo largo del tratamiento ya que siponimod aumenta el riesgo de infecciones debido a su efecto sobre el sistema inmune.
 - Realizar un genotipado de CYP2C9, porque los pacientes con un genotipado CYP2C9*3*3 no deben usar siponimod, ya que presentarán concentraciones plasmáticas muy elevadas.

- Disponer de los niveles de transaminasas y bilirrubina recientes antes de administrar siponimod para evaluar la función hepática y realizar un control exhaustivo en aquellos pacientes que presentan insuficiencia hepática grave.
- Puede reducir el efecto de la vacunación si se administra durante el tratamiento con siponimod.
- Se debe tener precaución al administrar de forma concomitante tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmune durante el tratamiento.
- Puede causar edema macular por lo que se recomienda realizar una evaluación oftalmológica a los 3-4 primeros meses, además el paciente deberá notificar cualquier alteración visual que perciba.
- El inicio del tratamiento produce una disminución transitoria de la frecuencia cardiaca y por ello se aplica un esquema de ajuste de dosis para alcanzar la dosis de mantenimiento adecuada, también puede producir disfunción pulmonar.
- Se debe controlar la presión arterial durante el tratamiento de forma regular, ya que siponimod produjo un aumento de la presión arterial sistólica y diastólica en los ensayos clínicos.
- Debido al riesgo para el feto, está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan un método anticonceptivo efectivo.

❖ REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Las reacciones adversas más frecuentes son dolor de cabeza, hipertensión y aumento de los niveles de enzimas hepáticas en el análisis sanguíneo.

También se puede producir frecuentemente mareo, temblor, diarrea, náuseas, dolor en manos o pies, disfunción pulmonar, edema periférico y astenia.

Nuevas terapias prometedoras en EM

Aunque la positividad frente a siponimod es una gran noticia para los pacientes con EM, no debe pasarse por alto que el tamaño del efecto de la reducción de la progresión de la discapacidad fue limitado, con una reducción del riesgo relativo del 21%. Por lo tanto, está claro que queda mucho esfuerzo para desarrollar terapias con mejor eficacia.

Se sabe que los enfoques terapéuticos futuros deben enfocarse en varios mecanismos de progresión, mediante la combinación de estrategias antiinflamatorias, terapias promotoras de remielinización y medicamentos neuroprotectores. La combinación de esos enfoques podría conducir eventualmente a una terapia de EM progresiva personalizada. ⁽⁴⁵⁾

En la actualidad, conseguir la curación de la EM no es el único objetivo, sino también recuperar la funcionalidad (regenerar el cerebro para poder recuperar las secuelas), así como evitar y recuperar el impacto psicológico, social y laboral para que estos pacientes puedan realizar una vida con total normalidad.

Entre todas las líneas de investigación abiertas en un campo tan amplio como es la EM, podemos mencionar algunas de ellas:

❖ Terapia celular en el tratamiento de la esclerosis múltiple

La terapia con células dendríticas tolerogénicas es un tipo de terapia celular cuyo objetivo es modular las defensas del paciente de forma específica y selectiva para frenar la inflamación que causan la EM sin alterar el resto de las defensas. El tratamiento consiste en aislar y madurar en el laboratorio un tipo de glóbulos blancos de la sangre, las células dendríticas, y hacerlas tolerantes a proteínas de la mielina y del cerebro contra las que reacciona el sistema inmune de los pacientes. La maduración de estas células en el laboratorio está dirigida a que supriman la inflamación en vez de promoverla. Dado que las células son del propio paciente (autólogas), no sufren rechazo y pueden realizar su función tras ser inyectadas.

Los resultados del ensayo clínico han demostrado también que esta terapia celular es capaz de activar una parte del sistema inmune que es responsable de terminar la inflamación, y de este modo sería posible detener el daño que estas enfermedades causan en el cerebro. Dado que este primer estudio ha obtenido resultados positivos a nivel de seguridad y eficacia, se plantea proseguir los ensayos con un nuevo estudio en fase 2 que determine la eficacia clínica en el control de la EM para evitar el aumento de la discapacidad.⁽⁴⁶⁾

❖ Compuesto BN201

La búsqueda de agentes neuroprotectores es uno de los principales objetivos en el desarrollo de terapias para enfermedades neurológicas inflamatorias y degenerativas como la EM.

Recientemente se ha descubierto un nuevo compuesto llamado BN201, el cual posee la doble capacidad de proteger las neuronas y regenerar la mielina dañada.⁽⁴⁷⁾

BN201 es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y promover la supervivencia celular y la reparación natural endógena mediante la activación de la SGK2, una serina/treonina quinasa intracelular que juega un papel crucial en la respuesta al estrés y en la supervivencia de las neuronas. Por otro lado, se ha demostrado que tiene actividad neuroprotectora y que estimula la remielinización mediante la diferenciación de las células precursoras de oligodendrocitos en oligodendrocitos maduros (células productoras de mielina), promoviendo así la formación de vainas de mielina alrededor de los axones de las neuronas.

Ambas acciones combinadas convierten a BN201 en una terapia prometedora.

❖ Microbiota intestinal

Diversos estudios han mostrado que la microbiota intestinal de las personas con EM está alterada, es decir que hay un desequilibrio en la composición de las distintas cepas o tipo de microorganismos que componen la microbiota en comparación con la de personas que no tienen EM, por ejemplo se observa una disminución del género *Parabacteroides* en individuos en la fase de brotes, siendo identificado como un posible microorganismo beneficioso que podría tener una función protectora en esta fase. Asimismo, también aparece disminuida en individuos en la fase de brotes la abundancia de *Prevotella*, aumentando tras recibir un tratamiento modificador de la enfermedad, lo que sugiere su posible carácter

antiinflamatorio. Estos constituyen sólo algunos ejemplos, junto con la disminución de la abundancia de *Adlercreutzia* y *Collinsella* en pacientes con EM. ⁽⁴⁸⁾

También se ha mostrado en otros estudios realizados en modelos experimentales de EM que la alteración de la microbiota intestinal disminuiría la actividad de las células Treg o linfocitos T reguladores, un tipo de células del sistema inmune que actúan atenuando la respuesta inflamatoria. ⁽⁴⁸⁾

Los investigadores creen que actuar sobre la microbiota intestinal podría ser una potencial vía terapéutica ya que puede producir un efecto tanto en la progresión como en el manejo de los síntomas de la EM.

Actualmente existen cuatro propuestas de líneas terapéuticas futuras: la dieta, la terapia con helmintos, el trasplante de heces y la terapia con el polisacárido A de la cápsula de *Bacteroides fragilis*.

Estos nuevos hallazgos han permitido el desarrollo, conocimiento y utilización de probióticos y prebióticos que, no sólo han demostrado ser eficaces frente a determinadas patologías de carácter intestinal, sino que abren la puerta a la prevención y tratamiento de enfermedades que hasta el día de hoy no disponen de un tratamiento eficaz. ⁽⁴⁹⁾

Conclusiones

La esclerosis múltiple es una patología muy compleja debido a la alta variabilidad interindividual, de ahí la necesidad de desarrollar tratamientos innovadores para poder encontrar una terapia óptima y personalizada basada en el perfil de la enfermedad de cada individuo.

La aparición de las terapias orales en la última década, como los moduladores SIP, han proporcionado una mejora significativa en la calidad de vida del paciente y una mejora en la adherencia al tratamiento.

La mayoría de tratamientos en la actualidad se basan en la inmunoterapia, lo cual tiene varias limitaciones ya que, al frenar el sistema inmune, habrá mayor riesgo de infecciones, lo que genera la necesidad de establecer un balance entre la eficacia y los efectos secundarios a la hora de iniciar estos tratamientos, teniendo en cuenta que una mayor eficacia produce mayor riesgo de efectos secundarios. Por eso en la actualidad se buscan fármacos con mayor selectividad, con el fin de minimizar estos efectos adversos.

Continuamente se buscan nuevas líneas de tratamiento, se están probando fármacos neuroprotectores y regeneradores del SNC y desarrollando terapias muy innovadoras como la terapia de células autólogas.

A pesar de los grandes avances que se han producido en los últimos años, no se ha encontrado aún el fármaco que pueda considerarse la cura de esta enfermedad, pero sí permiten tener una visión muy positiva de cara al futuro para la EM.

Bibliografía

1. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J; MSCOI Study Group. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler*. 2017; 23: 1123-36.
2. Esclerosis múltiple. Bases clínicas y patológicas. En: Raine. CS, McFarland F, Tourtellotte W.W, editores. Madrid: Edimsa. 2000; 12-8.
3. Kornek B, Lassmann H. Axonal pathology in multiple sclerosis. A historical note, *Brain Pathol*. 1999; 9 (4): 651-656.
4. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Bruck W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation, *Brain*. 2000; 123 (pt6): 1174-1183.
5. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372 (9648):1502-17.
6. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC) AH, Beecham A.H, Xifara D.K, Kempainen A, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2013;45 (11):1353-60.
7. Olsson T, Barcellos L.F, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13 (1):25-36.
8. Ramagopalan S.V., Dobson R, Meier U.C, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol [Internet]*. Elsevier Ltd; 2010;9 (7):727-39.
9. Quintana F.J, Farez M, Pérez S. Inmunopatología de la esclerosis múltiple. *Medicina*. 2014; 74: 404-410.
10. Friese M, Schattling B, Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol [Internet]*. Nature Publishing Group; 2014;10 (4):225-38.
11. Carretero J.L, Bowakim D.W, Acebes JM. Actualización: esclerosis múltiple. *Rev Medifam*. 2001;11(9):516-29.
12. Haahr S, Höllsberg P. Multiple sclerosis is linked to Epstein-Barr virus infection, *Rev Med Virol*. 2006; 16: 297-310.
13. Hemmer B, Archelos J, Hartung H. New concepts in the immunopathogenesis of MS. *Nat Rev Neurosci*. 2002; 3:291-301.
14. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46:907-911.
15. Casallas A, Zuluaga M.I, Reyes M.A. Clinically isolated syndrome: approach to the first demyelinating event. *Acta Neurol Colomb*. 2019; 35 (2): 64-73.
16. Álvarez M, et al. Atención Farmacéutica en Esclerosis Múltiple (MAPEX) [Internet]. Madrid: SEFH; 2019 [citado 24 Abr 2020].
17. Martínez M.C, Ramos O, Luna I.M, Arrieta E. A review of multiple sclerosis (2). Diagnosis and treatment. *Medicina de Familia*. 2014;41 (6):324-328.
18. Thompson A.J, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-73.
19. Murray T.J. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *BMJ*. 2006;332 (7540):525-527.
20. Lagumersindez N, Oviedo M, Martínez G. Multiple sclerosis: general features and pharmacologic approach. *Rev cuba farm*. 2009; 43(2): 1-14.

21. Hernández M.A, et al. Tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple. Revista Española de Esclerosis Múltiple 2007; 4: 5-14.
22. Wingerchuk D.M, Carter J.L. Multiple sclerosis: current and emerging disease modifying therapies and treatment strategies. Mayo Clin Proc, Elsevier Inc. 2014; 89(2): 225–240.
23. Montalban X, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult Scler. 2018; 24: 96-120.
24. García A, et al. Consensus statement on the treatment of multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology in 2016. 2016; 32 (2):113-119.
25. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. Pract Neurol. 2015;15 (4):273-9.
26. García A, et al. Spanish Neurology Society consensus document on the use of drugs in multiple sclerosis: escalating therapy. Neurología. 2010; 25(6):378-390.
27. García J.A. Current Therapy of multiple sclerosis. Medicina clínica. 2014; 143 (3):19-22.
28. Álvarez R, et al. Guía de Esclerosis Múltiple [Internet]. Santiago de Compostela: FEGADEM. 2019 [citado 26 Abr 2020].
29. Ficha técnica Gilenya®
30. Ficha técnica Aubagio®
31. Ficha técnica Tecfidera®
32. Ficha técnica Mavenclad®
33. Mendibe M, Boyero S, Bárcena J, Rodríguez A. Esclerosis múltiple, maternidad y cuestiones relacionadas con el género. Neurología. 2019;34 (4):259-269.
34. Correale J, Gaitán M.I, Ysraelit M.C, Fiol M.P. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. Brain. 2017;140 (3):527–546.
35. Gajofatto A. Spotlight on siponimod and its potential in the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: the evidence to date. Drug Des Devel Ther. 2017; 11:3153-3157.
36. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves new oral Drug to treat multiple sclerosis [Internet]. 2019 [citado 26 Abr 2020].
37. Subei A.M, Cohen J.A. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis. CNS Drugs. 2015;29 (7):565–575.
38. Gajofatto A, Turatti M, Monaco S, Benedetti M.D. Clinical efficacy, safety, and tolerability of fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Drug Healthc Patient Saf. 2015; 7:157–167.
39. Mannioui A, et al. The Xenopus tadpole: An in vivo model to screen drugs favoring remyelination. Mult Scler. 2018;24(11):1421-32.
40. Kappos L, et al. Safety and Efficacy of Siponimod (BAF312) in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Dose-Blinded, Randomized Extension of the Phase 2 BOLD Study. JAMA Neurol. 2016;73 (9):1089–1098.
41. Ficha técnica siponimod®.
42. Kappos L, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis: a double-blinded randomized, phase 3 study. The Lancet. 2018; 31;391 (10127): 1263-1273.
43. Behrangi N, Fischbach F, Kipp M. Mechanism of Siponimod: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mode of Action. Cells. 2019;8 (1): 1-11.

44. Gajofatto A. Spotlight on siponimod and its potential in the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: the evidence to date. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11:3153-3157.
45. Faissner S, Gold R. Progressive multiple sclerosis: latest therapeutic developments and future directions. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019;12: 1-11.
46. Zubizarreta I, et al. Immune tolerance in multiple sclerosis and neuromyelitis optica with peptide-loaded tolerogenic dendritic cells in a phase 1b trial. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116 (17):8463-8470.
47. Villoslada P, et al. Axonal and Myelin Neuroprotection by the Peptoid BN201 in Brain Inflammation. *Neurotherapeutics.* 2019; 16: 808-827.
48. Borre Y.E., et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends in Molecular Medicine.* 2014; 20: 509-518.
49. Adamczyk-Sowa M, Medrek A, Madej P, Michlicka W, Dobrakowski P. Does the Gut Microbiota Influence Immunity and Inflammation in Multiple Sclerosis Pathophysiology? *J Immunol Res.* 2017. 1-14.