

## Revisión de las novedades presentadas en el XXVII Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) (II)

Óscar Fernández, José C. Álvarez-Cermeño, Rafael Arroyo-González, Lluís Brieva, M. Carmen Calles-Hernández, Bonaventura Casanova-Estruch, Manuel Comabella, Virginia de las Heras, Juan A. García-Merino, Miguel A. Hernández-Pérez, Guillermo Izquierdo, José E. Meca-Lallana, Delicias Muñoz-García, Javier Olascoaga, Celia Oreja-Guevara, José M. Prieto, Lluís Ramió-Torrentà, Alfredo Rodríguez-Antigüedad, Lucía Romero-Pinel, Fernando Sánchez, Nieves Téllez, Mar Tintoré, Xavier Montalban; Grupo Post-ECTRIMS

Hospital Regional Universitario Carlos Haya; Málaga (O. Fernández). Hospital Universitario Ramón y Cajal; Madrid (J.C. Álvarez-Cermeño). Hospital Clínico San Carlos; Madrid (R. Arroyo-González, V. de las Heras). Hospital Arnau de Vilanova; Lleida (L. Brieva). Hospital Universitario Son Espases; Palma de Mallorca (M.C. Calles-Hernández). Hospital La Fe; Valencia (B. Casanova-Estruch). Hospital Universitari Vall d'Hebron; Barcelona (M. Comabella, M. Tintoré, X. Montalban). Hospital Universitario Puerta de Hierro; Madrid (J.A. García-Merino). Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria; Santa Cruz de Tenerife (M.A. Hernández-Pérez). Hospital Universitario Virgen Macarena; Sevilla (G. Izquierdo). Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca; Murcia (J.E. Meca-Lallana). Hospital Xeral-Cies; Vigo, Pontevedra (D. Muñoz-García). Hospital Universitario Donostia; San Sebastián (J. Olascoaga). Hospital Universitario La Paz; Madrid (C. Oreja-Guevara). Complejo Hospitalario Universitario; Santiago de Compostela, A Coruña (J.M. Prieto). Hospital Universitari Josep Trueta; Institut d'Investigació Biomèdica de Girona; Girona (Ll. Ramió-Torrentà). Hospital de Basurto; Bilbao (A. Rodríguez-Antigüedad). Hospital Universitari de Bellvitge; L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona (L. Romero-Pinel). Hospital Universitario Reina Sofía; Córdoba (F. Sánchez). Hospital Clínico Universitario; Valladolid (N. Téllez).

### Correspondencia:

Dr. Óscar Fernández Fernández.  
Director del Instituto de Neurociencias Clínicas. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Avda. Carlos Haya, s/n. E-29010 Málaga.

### Fax:

+34 951 291 157.

**Resumen.** Los datos más relevantes presentados en el V Congreso Trienal de los Comités Europeos y Americanos para el Tratamiento y la Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS/ACTRIMS), celebrado en Ámsterdam del 19 al 22 de octubre de 2011, han sido resumidos en la cuarta edición de la reunión Post-ECTRIMS, celebrada en Madrid en noviembre de 2011. Las últimas aportaciones en torno al déficit cognitivo en la esclerosis múltiple han manifestado que la atrofia regional de la sustancia gris es más sensible al deterioro cognitivo que las medidas de la atrofia cerebral global, y en pacientes con síndrome clínicamente aislado el deterioro cognitivo no predice la conversión a esclerosis múltiple a los cinco años. El abordaje de la reorganización funcional ha demostrado que una intervención precoz puede mejorar aspectos clínicos y potenciar la plasticidad, de modo que la preservación de una plasticidad potencial ofrece una justificación para las intervenciones neurorrehabilitadoras, incluso en etapas avanzadas de la enfermedad. Las estrategias terapéuticas se han centrado en el doble papel de las células madre en inmunomodulación y remielinización, y en las nuevas vías de inmunomodulación para el desarrollo de futuras terapias en esclerosis múltiple. Los ensayos clínicos actualmente en curso muestran resultados positivos para rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, daclizumab, alemtuzumab, teriflunomida, BG-12 y laquinimod, incluyendo un perfil de seguridad favorable. La inminente disponibilidad de nuevos fármacos y la complejidad de la futura terapia de la esclerosis múltiple refuerzan la importancia de los estudios y registros postautorización como herramienta proactiva para monitorizar la seguridad de un fármaco postautorización.

**Palabras clave.** Cognición. ECTRIMS. Esclerosis Múltiple. Rehabilitación. Tratamiento.

### Introducción

El Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) es el congreso internacional más importante sobre esta patología. En su última edición, celebrada en octubre de 2011, ha reunido a 7.991 especialistas en esclerosis múltiple (EM) procedentes de 95 países.

Por cuarto año consecutivo se ha celebrado en Madrid la reunión de expertos Post-ECTRIMS, una reunión que cuenta con el aval científico de la Sociedad Española de Neurología, y en la que se dan cita reconocidos líderes de opinión nacionales para presentar los datos más relevantes abordados en el ECTRIMS 2011.

### Deterioro cognitivo en la EM

Entre las novedades y últimas aportaciones respecto al abordaje del déficit cognitivo en EM, destacan los trabajos diseñados por el grupo de DeLuca [1] para evaluar la eficacia de una técnica de rehabilitación cognitiva (*modified Story Memory Technique*) en la mejora de la memoria y aprendizaje en pacientes con EM. Se trata de una técnica compensatoria, que consiste en una intervención de 10 sesiones que enseña a los pacientes a mejorar el aprendizaje basándose en el contexto de la información e imágenes. Los resultados neuropsicológicos derivados de dos ensayos clínicos aleatorizados a cuatro semanas y seis meses muestran que esta técnica de retención cognitiva mejora la memoria inmediata y

la memoria a largo plazo, así como el aprendizaje en general, siendo estos resultados más evidentes en pacientes con una afectación moderada y grave; estos hallazgos se muestran en consonancia con otros trabajos publicados en este sentido. Los resultados de resonancia magnética (RM) de otro ensayo clínico aleatorizado manifestaron que, a los seis meses, esta técnica aumentaba la activación cortical de áreas implicadas tradicionalmente en la memoria, como son la frontal, parietal, precúnea, el cuerpo calloso, el fórnix y el fascículo longitudinal inferior derecho.

Por su parte, el grupo de Benedict [2] ha evaluado un método de RM 3 T para comprobar si existen diferencias en la evolución de la atrofia regional de la sustancia gris entre pacientes con EM sin disfunción cognitiva y con disfunción cognitiva. Mediante la técnica *tensor based morphometry* (TBM) analizaron, a nivel basal y a 12 meses, un total de 13 controles y 33 pacientes con EM. El rendimiento cognitivo se obtuvo mediante la batería neuropsicológica MACFIMS, y se definió como disfunción cognitiva un resultado alterado en  $\geq 2$  tests. Tanto a nivel basal como a los 12 meses, se pudo ver una atrofia de la sustancia gris superior en pacientes frente a controles, sobre todo en aquellos pacientes con disfunción cognitiva; no obstante, el hallazgo más interesante fue la diferencia en cuanto a zonas de atrofia regional de la sustancia gris entre el nivel basal y los 12 meses, con una mayor afectación del córtex cerebral en fases más avanzadas del deterioro cognitivo, y de la sustancia gris profunda en las fases precoces.

Con todo ello se pudo concluir que la técnica TBM 3 T es un método sensible para detectar cambios longitudinales en regiones de la sustancia gris, que la atrofia regional de la sustancia gris es más sensible al deterioro cognitivo que las medidas de atrofia cerebral global, y que el deterioro cognitivo se asocia a cambios longitudinales en regiones de la sustancia gris.

Ante la reciente demostración del deterioro cognitivo precoz como un factor de riesgo de conversión a EM clínicamente definida en pacientes con síndrome desmielinizante aislado, el grupo de Montalban [3] diseñó un estudio para evaluar su valor pronóstico en la conversión a EM de acuerdo con los criterios de McDonald de 2005. Un total de 53 pacientes fueron analizados mediante una completa batería neuropsicológica y de RM (datos no disponibles) en el momento basal, a los 12 meses y a los cinco años. Los aspectos neuropsicológicos se centraron en áreas que normalmente se ven afectadas en los pacientes, como la memoria, atención, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas,

y el deterioro cognitivo se definió como el resultado de más de tres tests alterados. El análisis mostró que el 15,1% de pacientes con síndrome desmielinizante aislado presentaba deterioro cognitivo, y el 60,4% convirtió a EM clínicamente definida a los cinco años, no encontrándose diferencias significativas entre grupos con deterioro cognitivo (37,5%) o sin deterioro cognitivo (44,4%) ni en el tiempo de conversión a EM. Estos resultados indican una prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con síndrome desmielinizante aislado inferior a la descrita, y que en algunos trabajos publicados es hasta del 30%. En esta cohorte de pacientes, la presencia de deterioro cognitivo en el síndrome desmielinizante aislado no predice la conversión a EM a los cinco años.

### Reorganización funcional y rehabilitación en la EM

Calzá [4] hizo una clara distinción entre reserva 'cerebral', o componente estructural de la plasticidad, y reserva 'cognitiva', o componente funcional. Basándose en ello, parte de la premisa de que, en presencia de la misma patología del sistema nervioso central, la gravedad de las manifestaciones clínicas puede diferir según la cantidad de reserva cognitiva y cerebral. Para dar respuesta refirió dos cuadros clásicos, el ictus y la enfermedad de Alzheimer como prototipos de enfermedad aguda y enfermedad degenerativa crónica, respectivamente, y objetiva que, a mayor reserva cerebral, hay una mejor recuperación después de un ictus, y un retraso del momento de inicio clínico de una enfermedad neurodegenerativa crónica.

La plasticidad cerebral se fundamenta en diferentes niveles y mecanismos, que abarcan desde niveles moleculares hasta niveles sistémicos, y que, como posibles dianas, vías o enfoques de actuación, llevan a plantear si es posible proteger o aumentar la reserva cerebral y mejorar la plasticidad, y si esta protección podría afectar a la evolución de las enfermedades neurodegenerativas crónicas.

Para responder a este planteamiento, Calzá ha empleado modelos animales de enfermedad de Alzheimer y ha destacado que lo más importante es buscar el momento adecuado para actuar sobre la diana adecuada. A modo de ejemplo, es de sobra conocida la mala correlación clinicopatológica entre las placas de amiloide y el deterioro cognitivo, de modo que el amiloide inicia la cascada degenerativa, pero progresa independientemente. Por ello, las manifestaciones clínicas no van a estar en relación con la cantidad de amiloide, sino con la cantidad de otros eventos conocidos, como los ovillos

**E-mail:**  
oscar.fernandez.sspa@  
juntadeandalucia.es

**Declaración de intereses:**  
El grupo de trabajo Post-ECTRIMS cuenta con una ayuda no condicionada a la educación médica continuada de TEVA Neuroscience España.

**Nota:**  
O. Fernández y X. Montalban han contribuido por igual como autores principales en la redacción del manuscrito. Todos los autores del grupo Post-ECTRIMS han contribuido por igual en la elaboración del manuscrito.

**Aceptado tras revisión externa:**  
27.04.12.

**Cómo citar este artículo:**  
Fernández O, Álvarez-Cermeño JC, Arroyo-González R, Brieva LL, Calles-Hernández MC, Casanova-Estruch B, et al. Revisión de las novedades presentadas en el XXVII Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) (II). Rev Neurol 2012; 54: 734-49.

© 2012 Revista de Neurología

English version available  
at [www.neurologia.com](http://www.neurologia.com)

neurofibrilares y los trastornos sinápticos y neuronales, entre otros; de ahí la cantidad de fracasos en ensayos clínicos con fármacos frente al  $\beta$ -amiloide con clínica manifiesta. Al respecto, Calzá propone la prevención en fases asintomáticas, bien evitando la formación de placas o la acción del amiloide, o bien frenando la cascada neurodegenerativa, para lo cual podría plantearse aumentar la reserva y potenciar la plasticidad.

A modo de ejemplo de nuevas dianas y fármacos en modelos animales, Calzá citó la galanina, un neuropéptido modulador de la función colinérgica, sobre el que se podría actuar aumentando la expresión de uno de sus receptores para proteger las células colinérgicas de la muerte inducida por  $\beta$ -amiloide, y el fármaco CHF5074, modulador de las  $\gamma$ -secretasas, que evita la formación de placas. Respecto a la acción del fármaco CHF5074, destacó dos trabajos en dos modelos de ratones transgénicos, TG2576 [5] y hSwAPP [6].

En ratones TG2576, que expresan la proteína precursora del amiloide mutante, el deterioro cognitivo aparece de manera más temprana que las placas; por otra parte, se ha comprobado que, en fases tempranas antes de la formación de placas, los ratones tratados con CHF5074 recuperan completamente tanto el aprendizaje como la memoria, y, además, hay una activación de los mecanismos de plasticidad cerebral reflejada por una normalización en los niveles de sinaptofisina, marcador de la plasticidad y de las proteínas sinápticas, una mayor reacción astrogliar con menos microglía activada, y un aumento de la protección neuronal. Asimismo, los ratones hSwAPP de edad media con enfermedad de Alzheimer manifiestan al comienzo de la formación de placas una disminución de la neurogénesis y discapacidad de maduración neuronal. Al ser tratados con CHF5074, se restaura el potencial de neurogénesis en la zona subgranular del giro dentado hipocámpal, y clínicamente mejoran el aprendizaje y la memoria. Todo ello demuestra que una intervención precoz puede mejorar aspectos clínicos, potenciando, de alguna manera, la plasticidad cerebral.

En cuanto a la plasticidad adaptativa, los patrones de activación dependen del sustrato patológico. Se pueden inducir cambios similares con aprendizaje o rehabilitación, y la mejora se logra con el entrenamiento; por el contrario, la interrupción de la activación podría dañar la función. Estudios de RM han demostrado que la plasticidad está mediada por redes de distribución funcional del cerebro, y la recuperación clínica está facilitada por la reorganización funcional. Como ejemplo de ello, Louapre et al [7] presentaron un trabajo en el que se describe

la aparición del deterioro cognitivo precoz como consecuencia de una modificación de las redes funcionales, existiendo una alteración mixta tanto local, de las conexiones de las redes funcionales cognitivas en el cíngulo, como difusa, por daño microestructural de la sustancia blanca.

Refiriéndose a los patrones de activación cerebral en EM, Matthews [8], basándose en un trabajo de Cifelli y Matthews [9], planteó la posibilidad de que podían variar tanto por la carga lesional como por el estadio clínico de la enfermedad, de modo que el aumento de la carga lesional originaría un fallo en los mecanismos de plasticidad.

Posteriormente, basándose en un trabajo de Rocca et al [10], hizo referencia a la relación entre los elementos de plasticidad y las formas clínicas de EM, y demostró que existía una relación topográfica en la respuesta de activación motora dependiente de las diferentes formas clínicas de EM. Así, en la EM benigna se activaba el córtex sensitivomotor primario; en las formas remitente recurrente y secundaria progresiva tempranas, el córtex motor secundario; y en la enfermedad progresiva, lo hacía el córtex parietal.

Matthews planteó a continuación la posibilidad de variación de los patrones de activación cerebral en la EM con la disfunción cognitiva y la progresión de la discapacidad. Al respecto, los trabajos de Mainero et al [11] y Penner et al [12] concluyeron que aquellos pacientes con EM remitente recurrente y deterioro cognitivo grave tienen menor activación que los leves. Asimismo, He et al [13] observaron que la progresión de la discapacidad en EM reduce la eficacia de las redes neuronales funcionales. Por tanto, se plantea si la progresión de la discapacidad en la EM se debe a un fallo de los mecanismos de plasticidad y, al respecto, el grupo de Barkhof [14] propuso la siguiente hipótesis de progresión de la EM. En una primera fase habría un daño estructural mínimo acompañado de una respuesta importante de reorganización y de plasticidad cerebral, con una discapacidad clínica muy baja y sin deterioro cognitivo; en una segunda fase, un pico de la reorganización funcional en la que todavía, a pesar de la mayor afectación estructural, no habría repercusión clínica importante; y en una tercera fase existiría un declive de la plasticidad cerebral coincidiendo con mayor daño estructural, progresión de discapacidad y creciente deterioro cognitivo. Esto implicaría que la plasticidad adaptativa debería estar muy afectada o anulada en pacientes con gran discapacidad. Sin embargo, Tomassini et al [15] objetivaron que, en relación con el comportamiento y habilidades visuomotoras, la plasticidad se conserva en cual-

quier nivel de discapacidad en pacientes con EM, mejorando el rendimiento de estos pacientes con entrenamiento a largo plazo. Este hallazgo desafía el concepto de Barkhof de presentar la discapacidad como un fracaso de la plasticidad adaptativa, y lleva a concluir que la preservación de una potencial plasticidad ofrece una justificación para las intervenciones neurorrehabilitadoras, incluso en etapas avanzadas de la enfermedad. Matthews concluyó su disertación proponiendo la necesidad de establecer mecanismos que contribuyan a la plasticidad para optimizar los procedimientos de neurorrehabilitación.

### Cómo medir la progresión clínica

Para evaluar la eficacia de un tratamiento en un ensayo clínico, es preciso buscar variables sustitutivas (subrogadas) que, sin ser factores pronósticos, permitan predecir la progresión de la discapacidad antes de que ésta se instaure. La discapacidad es la variable más importante y más difícil de calcular en un ensayo clínico, ya que progresa a lo largo de muchos años, en contraste con la duración de los estudios, que no suele ir más allá de dos años, es irreversible una vez instaurada y la escala que utilizamos para medirla –*Expanded Disability Status Scale* (EDSS)–, entre otros problemas para aplicarla, tiene una baja sensibilidad. Por todo esto, tenemos que utilizar marcadores sustitutos (subrogados) de la EDSS que se puedan medir antes de que se instaure la progresión de la discapacidad de forma sencilla. Así, por ejemplo, en los estudios en fase II, se suelen utilizar las lesiones activas en RM como variable principal, y en los estudios en fase III, la tasa de brotes.

La cuestión clave es si las lesiones activas en la RM y la tasa de brotes son realmente válidas como variables sustitutivas de la discapacidad, es decir, si demostramos que un tratamiento es eficaz sobre estas variables, ¿podremos predecir que también será eficaz en retrasar la progresión de la discapacidad? Esta pregunta se puede responder desde dos perspectivas: la de los ensayos clínicos y la perspectiva individual para cada paciente.

Desde la perspectiva de los ensayos clínicos, en un reciente metaanálisis al respecto, Sormani et al [16] han mostrado que más del 70% del efecto de los tratamientos sobre la EDSS es explicado por el efecto de los tratamientos sobre la tasa de brotes, y casi el 60% del efecto de los tratamientos sobre la EDSS es explicado por el efecto de los tratamientos sobre las lesiones activas. Asimismo, cuando en un ensayo clínico se produce una reducción en la tasa

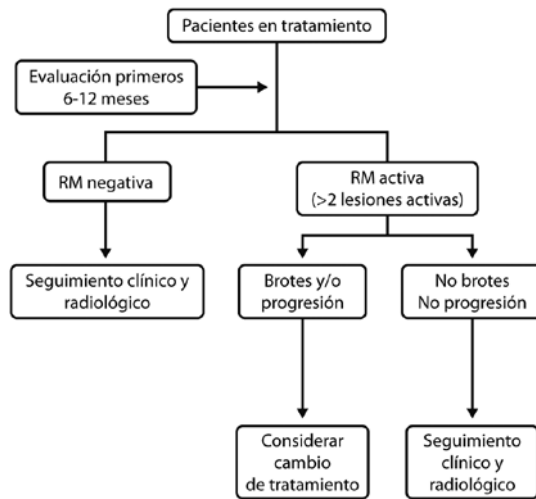
de brotes del 50%, es esperable una reducción del riesgo relativo de progresión de la EDSS del 30%, y cuando se produce una reducción del 50% de las lesiones activas en RM, es esperable una reducción del riesgo de progresión del 5%. Desde el punto de vista individual, para poder validar un marcador sustitutivo es necesario que se cumplan los cuatro criterios de Prentice, es decir, que el tratamiento tenga un efecto significativo sobre el marcador sustitutivo, sobre la variable clínica, que exista una relación significativa entre el marcador sustitutivo y la variable clínica, y que el efecto del tratamiento sobre la variable clínica esté mediado a través del efecto sobre el marcador sustitutivo.

En un análisis retrospectivo del estudio PRISMS [17], en el que los marcadores subrogados fueron las lesiones activas en RM y la tasa de brotes, y la variable clínica la EDSS, se cumplieron todos los criterios de Prentice, es decir, en este estudio con interferón  $\beta$ -1a subcutáneo (y otros tratamientos similares), la actividad en RM y la tasa de brotes son variables subrogadas de la discapacidad. Se puede concluir que, en pacientes con EM remitente recurrente, el efecto del interferón sobre la discapacidad en los dos años se debe totalmente (100%) al efecto del interferón sobre las lesiones activas en la RM y la tasa de brotes durante el primer año de tratamiento. El efecto del tratamiento a corto plazo sobre la RM y la tasa de brotes predice el efecto sobre la discapacidad también a corto plazo.

Las consecuencias prácticas serían un menor reclutamiento de pacientes, así como una menor duración de los ensayos clínicos pivotaes con los inmunomoduladores clásicos en las formas recurrentes, ya que el efecto del tratamiento sobre la EDSS a los dos años se puede sustituir por el efecto sobre las lesiones activas en la RM y la tasa de brotes en el primer año. Es preciso señalar que estas conclusiones no se pueden extrapolar al largo plazo ni a los nuevos fármacos, sólo son válidas en el corto plazo. Si el efecto del tratamiento sobre la discapacidad a largo plazo puede subrogarse por marcadores a corto plazo, y si esto sucede también con los nuevos fármacos, sería motivo de otro metaanálisis.

La elaboración y validación de nuevas escalas de discapacidad permitirá estudiar al tiempo diferentes dimensiones de la enfermedad y medir la progresión con una mayor sensibilidad, aunque la interpretación de los resultados puede ser complicada, sobre todo desde el punto de vista clínico. Como nuevas formas de medir la progresión clínica, y dadas las limitaciones de las escalas de discapacidad actualmente disponibles, se está poniendo en marcha la mejora y ampliación de las herramientas ya

**Figura 1.** Algoritmo de decisión en pacientes en tratamiento con agentes modificadores de la enfermedad.



existentes, y la validación de otras nuevas con mayor sensibilidad, tanto en el ámbito asistencial como en los ensayos clínicos.

Las posibles mejoras de la EDSS están dirigidas hacia la elaboración de una escala compuesta que combine con otras que evalúen los campos deficitarios, la simplificación de las normas de puntuación, y determinar los sistemas funcionales con un mayor peso específico para racionalizar su uso. Para mejorar la *Multiple Sclerosis Functional Composite Scale* se propone añadir un test visual, cambiar el PASAT por un test cognitivo más sencillo de aplicar (*Symbol Digit Modalities Test*), cambiar el método de puntuación, y utilizar un test de deambulación que suponga un mayor esfuerzo para el paciente que el test de los 25 pasos (T25WF).

Respecto a las nuevas herramientas para medir la progresión, son varios los trabajos recientemente diseñados para su validación. Por su parte, Zhang et al [18] han observado, en pacientes con EM primaria progresiva y en tratamiento con rituximab, un grado de correlación moderado (70%) entre la progresión mantenida a las 12 semanas, definida a partir de la escala EDSS, y el test T25WF. Al aplicar los criterios de progresión de la EDSS o los criterios de progresión del test T25WF, aumenta la 'sensibilidad' para detectar la progresión de la discapacidad, obteniendo una mayor 'precisión' al aplicar los criterios de progresión de ambos tests. Además, en cualquiera de los casos se incrementa la potencia

para detectar la eficacia del tratamiento. En pacientes con formas primariamente progresivas, sería preferible aplicar conjuntamente ambas escalas para detectar la progresión de la discapacidad, aunque se requiere su validación para su aplicación en los ensayos clínicos y en la práctica clínica.

Miller et al [19] han demostrado, en un estudio observacional, cómo la depresión guarda relación con el grado de discapacidad. Un aumento de puntuación en el test de depresión *Patient Health Questionnaire-9* se relacionaba inversamente con la velocidad para caminar (T25WF), independientemente de la edad, sexo, raza, forma de EM y toma de antidepresivos. Podría resultar tentador establecer una relación causal y proponer que un mayor grado de depresión disminuye la velocidad de deambulación, si bien no es posible, ya que se trata de un estudio observacional, cuyos resultados sólo permiten aseverar que existe cierto grado de relación.

Finalmente, Bonzano et al [20] presentaron el guante electrónico como una nueva herramienta cuantitativa y objetiva de la destreza en las manos, tan a menudo afectadas en pacientes con EM, y que en ningún caso cuantifica la EDSS. Tras colocar unos electrodos a la altura de los pulpejos de los dedos de la mano, se pide al paciente que golpee la yema del primer dedo con la del resto de los dedos de forma secuencial. Se pueden cuantificar distintas variables, como la duración del toque, el intervalo entre toques, la velocidad en una mano, la diferencia de velocidades entre ambas manos, etc. En los estudios realizados, las puntuaciones obtenidas con este test han presentado un elevado grado de correlación con la EDSS, excepto en pacientes con baja discapacidad (EDSS < 3).

### Identificar respuesta al tratamiento

Tintoré [21] ha señalado que la identificación precoz de los pacientes no respondedores es importante para optimizar la respuesta terapéutica en la EM. El trabajo realizado por su grupo en una cohorte prospectiva de pacientes muestra la presencia de > 2 lesiones activas en RM a los 12 meses como la medida radiológica más importante relacionada con una respuesta al tratamiento. Al combinar la información clínica y la información radiológica como medida con valor predictivo, observó que aquellos pacientes que tras 12 meses de tratamiento presentan actividad clínica o radiológica, o progresión al menos en dos de las tres variables analizadas (brotos, incremento de la discapacidad o actividad en la RM) tenían un riesgo casi seis veces superior de se-

guir activos después de tres años, y casi 13 veces superior si eran positivos para las tres variables. Basándose en los resultados, propuso un algoritmo de decisión para el manejo de los pacientes tratados con agentes modificadores de la enfermedad (Fig. 1).

Por su parte, el grupo italiano de Sormani ha planteado una modificación de la puntuación de RIO eliminando el criterio clínico de discapacidad, y aplicando únicamente criterios de RM (0: ausencia de nuevas lesiones; 1: presencia de nuevas lesiones) y de recaídas (0: 0 recaídas; 1: 1 recaída; 2:  $\geq 2$  recaídas). De la misma manera, aquellos pacientes con una puntuación 2-3 al cabo de 12 meses presentaban una mayor probabilidad de progresar y de sufrir brotes durante el seguimiento.

En otro contexto, Hillert [22] dejó clara la importancia de los marcadores biológicos en la EM. Entre los biomarcadores de respuesta al tratamiento explorados en los últimos años destacó los indicadores de los procesos patogénicos de inflamación (CXCL13, osteopontina, bandas IgM lipidoespecíficas) y daño tisular (neurofilamentos ligeros), así como de respuesta farmacodinámica.

Aunque en otra línea, las conclusiones del trabajo de Romeo et al [23] para identificar factores basales demográficos, clínicos y de RM como predictores de respuesta, incluso antes de iniciar el tratamiento, refuerzan la importancia del tratamiento precoz en la respuesta a largo plazo. Los autores definieron como pacientes no respondedores a aquéllos que tienen una progresión de 1,5 puntos de la discapacidad confirmada a los 6 meses o a aquéllos que han cambiado a un fármaco de segunda línea; como respondedores, a aquéllos que no presentan brotes y que han progresado  $< 1,5$  puntos. En una cohorte de 668 pacientes con una forma remitente recurrente de la enfermedad, identificaron un 33% de pacientes respondedores frente a un 22% de no respondedores. La comparación de ambos grupos mostró que los pacientes no respondedores presentaban una enfermedad más evolucionada al empezar el tratamiento, puesto que tenían una mayor puntuación en la EDSS, mayor probabilidad de tener un inicio multifocal y más lesiones captantes de Gd al inicio. Asimismo, la detección de más de dos lesiones activas en una RM efectuada a los 12 meses se asoció con un mayor riesgo de progresión de discapacidad después de cinco años (*odds ratio* no respondedores frente a respondedores: 4; intervalo de confianza al 95%: 1,6-10;  $p = 0,003$ ), concluyendo los autores que también podría utilizarse como herramienta para predecir una falta de respuesta.

Respecto a los factores predictores potenciales en los síndromes desmielinizantes aislados, Meynial

et al [24] presentaron los resultados del primer estudio multinacional que utiliza un modelo de análisis multivariante –datos demográficos, clínicos, de RM y líquido cefalorraquídeo (LCR)– para establecer el tiempo hasta la recaída. Los resultados más destacados validan el valor pronóstico de los criterios radiológicos basales en pacientes con síndrome desmielinizante aislado para predecir de forma independiente la aparición de un segundo brote en la práctica clínica, concretamente la captación de Gd y el número total de lesiones en  $T_2$  ( $\geq 3$ ) con localización infratentorial y yuxtacortical. El estudio subraya la importancia del valor del tratamiento temprano para retrasar la aparición de un segundo brote en pacientes con síndrome desmielinizante aislado.

Por su parte, Freedman et al [25] expusieron los resultados derivados de un subestudio del estudio BENEFIT, que evaluó en pacientes con síndrome desmielinizante aislado posibles parámetros clínicos/RM/laboratorio como predictores de la actividad de la enfermedad antes del tratamiento y en el primer año de tratamiento. De forma resumida, a nivel basal, la edad y el número de lesiones en  $T_2$  predicen la conversión; en el primer año de tratamiento, la presencia de brotes, la progresión de la discapacidad y la aparición de nuevas lesiones predicen la actividad clínica o radiológica que aparece durante el seguimiento.

### Nuevos biomarcadores de progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento en la EM

El grupo de Baranzini presentó los resultados más recientes de dos trabajos que eran la continuación de estudios ya publicados por su grupo en relación con la progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento. El primero de ellos [26] tuvo por objetivo la identificación de patrones de expresión génica con microarrays en pacientes con síndrome desmielinizante aislado, detectándose, como hallazgo principal, una expresión disminuida del gen *TOBI*, que codifica un factor de transcripción regulador de la proliferación celular, en aquellos pacientes que convirtieron a EM. El grupo de Baranzini aportó datos interesantes sobre el efecto de suprimir el gen *TOBI* en modelos experimentales con ratones, tanto en el curso clínico de la enfermedad como en los patrones de secreción de citocinas.

En el segundo trabajo [27] se identificaron varios tripletes, principalmente genes relacionados con la vía de apoptosis, y reguladores de la vía de los interferones de tipo 1 que presentaban una alta predic-

ción de la respuesta al interferón beta. Al respecto, se presentaron unos resultados de un subestudio de expresión génica del ensayo clínico IMPROVE, que evalúa la eficacia de una nueva formulación de interferón  $\beta$ -1a subcutánea. Tras clasificar a los pacientes según criterios clínicos y radiológicos, identificaron combinaciones de dos o tres genes altamente predictivas de una respuesta óptima o subóptima al interferón  $\beta$ .

En relación con el proceso de identificación de nuevos biomarcadores en el LCR, Comabella [28] señaló una primera fase de *discovery*, que persigue identificar marcadores candidatos mediante abordajes no sesgados y semicuantitativos, como la proteómica, y una segunda fase de validación y desarrollo de un ensayo clínico, con técnicas más sensibles y más cuantitativas. De todos los estudios de proteómica en el LCR de pacientes con EM, Comabella señaló como biomarcadores tres candidatos, la fetuína-A, la proteína de unión a la vitamina D y, especialmente, la quitinasa 3-like 1 (CHI3L1), cuyos niveles elevados en el LCR se encuentran asociados con la conversión a EM remitente recurrente, unos hallazgos que fueron validados por ELISA (Fig. 2). En la actualidad, se está llevando a cabo un importante estudio de validación en una cohorte numerosa de muestras de LCR de pacientes con primeros brotes y controles con otras enfermedades neurológicas, y que cuenta con una importante contribución de grupos europeos y nacionales.

Sobre la base del conocido papel de determinadas citocinas y receptores como factores de riesgo para la EM, Vandebroek et al [29] han genotipado 368 polimorfismos incluidos en 55 genes, la mayoría genes codificantes para interleucinas y receptores de interleucinas. Un primer genotipado en una cohorte de 462 pacientes con EM y 470 controles residentes en Bilbao mostró *SOCS1*, *IL28RA*, *OSMR* e *IL28RA2* como los genes que presentaron una mayor asociación con EM, y fueron seleccionados para una posterior fase de validación en cinco cohortes independientes en la cual únicamente se validó *SOCS1*. De forma interesante, al hacer una estratificación por formas clínicas, se comprobó que el alelo de riesgo (T) de *SOCS1* estaba más representado en las formas remitente recurrente y secundaria progresiva frente a EM primaria progresiva, y que la asociación era independiente de otro *locus* de susceptibilidad en la EM chr16, *CLEC16A*. Presumiblemente, *SOCS1* puede desempeñar un papel como gen modificador de la enfermedad.

Por otro lado, Matsushita et al [30] expusieron los resultados de su trabajo, en el que se determinan de forma simultánea los niveles en el LCR de

citocinas y quimiocinas en pacientes con neuromielitis óptica, EM y controles con otras enfermedades neurológicas y su correlación con parámetros clínicos y del LCR. De forma resumida, los niveles de IL-17, IL-6, CXCL8 y CXCL10 eran significativamente superiores en pacientes con neuromielitis óptica durante el brote frente a EM remitente recurrente en brotes y controles; los pacientes con neuromielitis óptica manifestaban niveles aumentados de IL-6 y CXCL8 durante el brote frente a remisión. Además, los niveles de IL-6, CXCL-8 y G-CSF correlacionaban de forma positiva con la EDSS y el número de neutrófilos en el LCR. De los datos, se concluye que la inflamación mediada por células Th1/Th17 podría estar implicada en la patogenia de la neuromielitis óptica.

Finalmente, el grupo de DeJager [31] ha estudiado si existen subgrupos moleculares de EM y su posible relación con el curso de la enfermedad y respuesta al tratamiento. Mediante *microarrays* en pacientes no tratados, identificaron dos subgrupos de pacientes con un patrón de expresión génica diferente y que presentaban respuestas diferentes al tratamiento con inmunomoduladores.

## Tratamiento de la EM

### Terapia celular

Las estrategias terapéuticas con células madre se basan en la inmunomodulación y en favorecer la remielinización. Desde un plano teórico, esta remielinización puede conseguirse movilizandolas células madre endógenas o trasplantando células madre, si bien, en la práctica, la regeneración axonal es difícil de conseguir.

Los lugares de síntesis de células remielinizantes incluyen las subpoblaciones de células precursoras de oligodendrocitos, los precursores embrionarios de células de Schwann, las células de la cresta neural y las células del bulbo olfatorio.

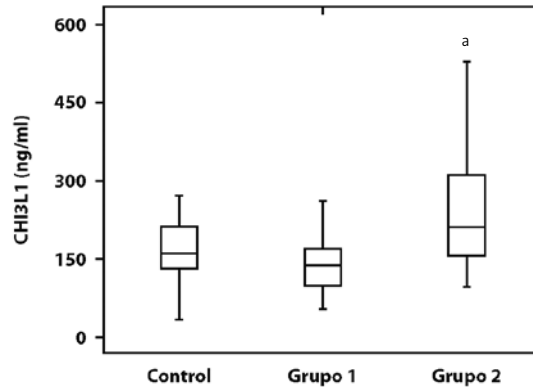
La remielinización asociada con el trasplante de células precursoras de oligodendrocitos se correlaciona con la recuperación clínica y neurofisiológica. A pesar de que las células precursoras de oligodendrocitos migran y proliferan dentro del tejido dañado, son incapaces de sobrevivir y proliferar dentro del tejido cerebral sano, de modo que Martino et al [32] plantearon que será necesario identificar las lesiones a tratar, que deberán ser las más relevantes clínicamente. No obstante, la obtención de grandes cantidades de células precursoras de oligodendrocitos no resulta tan sencilla.

Hay ciertos estudios que indican que las células precursoras de oligodendrocitos humanas requieren más tiempo para remielinizar que los precursores murinos. Para estudiar el potencial de remielinización de las células madre humanas de origen embrionario inducidas a diferenciarse en células precursoras de oligodendrocitos altamente purificadas (GRNOPC1), con capacidad remielinizante demostrada en modelos experimentales murinos, Kocsis et al [33] han desarrollado un modelo experimental con primates no humanos, que consiste en trasplantar dichas células en la médula espinal con una desmielinización previamente inducida. Los resultados mostraron una supervivencia de todas las células GRNOPC1 en la médula en todos los casos, si bien sólo en cuatro de ellos se consiguió remielinización a los meses 1,5, 4,5, 6 y 12, más tardía que en los modelos murinos. La exploración neurológica resultó normal, y no se encontró evidencia de tumores ni de otras patologías. Por tanto, las células GRNOPC1 son seguras, además de activas, y estarían disponibles para su utilización en ensayos clínicos.

Otra línea de investigación, y que abordó el trasplante de células madre hematopoyéticas en la EM, fue llevada a cabo por Abrahamsson et al [34] para identificar diferentes mecanismos de reconstitución inmune tras el trasplante, en función de diferentes protocolos previos de inmunosupresión no mieloablativos. Demostró que los regímenes de acondicionamiento que utilizan ciclofosfamida + alemtuzumab permiten la reconstitución inmune principalmente por una expansión de las células T de memoria y un aumento de las poblaciones inmunoreguladoras, mientras que la reconstitución con ciclofosfamida + globulina antitumógena resulta en una expansión de las células T *naïve* y en una contracción recíproca de las células de memoria, que sugiere una renovación inmunológica superior a la observada con los regímenes que incluyen alemtuzumab.

Por otra parte, Tsakiri et al [35] plantearon la hipótesis de que la señalización TNFR2 en células no hematopoyéticas es esencial para que se produzca la supresión mediada por las células T reguladoras en la encefalitis autoinmune experimental. Para su demostración, utilizó modelos de ratones *knock-out* para TNFR2, observando una exacerbación de encefalitis autoinmune experimental sin fase de remisión, asociada a un número reducido de células T reguladoras FoxP3+. Además, las células T reguladoras de los ratones TNFR2 *knock-out* mostraron una disminución de las funciones supresora y de proliferación. Estos datos sugieren que la expresión del TNFR2 en células no hematopoyéticas es clave

**Figura 2.** Niveles de CHI3L1 en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con síndrome desmielinizante aislado y controles. Grupo control: pacientes con otras enfermedades neurológicas ( $n = 20$ ). Grupo 1: muestras de pacientes con síndrome desmielinizante aislado que no convierten a esclerosis múltiple clínicamente definida ( $n = 36$ ). Grupo 2: muestras de pacientes con síndrome desmielinizante aislado que convierten a esclerosis múltiple clínicamente definida ( $n = 48$ ). <sup>a</sup> $p = 2,3 \times 10^{-5}$ .



para mantener la inmunosupresión mediada por las células T reguladoras FoxP3+ en la encefalitis autoinmune experimental, de modo que una alteración en la vía de señalización podría ser responsable del fracaso de las células T reguladoras FoxP3+ para prevenir o controlar la autoinmunidad en la EM, y podría explicar el curso crónico y recurrente de la enfermedad.

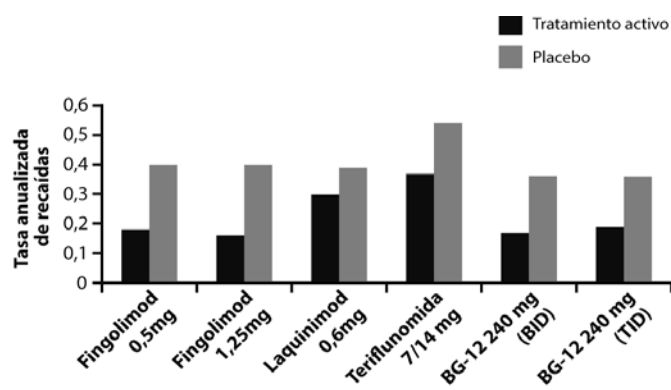
### Nuevas vías de inmunomodulación en la esclerosis múltiple

La identificación reciente de varios índices de alteración temprana de la barrera hematoencefálica abre paso a la búsqueda de nuevas moléculas de adhesión involucradas en el reclutamiento selectivo de células inmunes específicas hacia el sistema nervioso central, y que actualmente podrían considerarse como la base para el desarrollo de anticuerpos monoclonales algo más específicos que los actualmente disponibles [36].

En relación con la molécula de adhesión de actividad leucocitaria ALCAM, Prat [37] observó que el anticuerpo monoclonal anti-ALCAM disminuía en modelos experimentales de EM la infiltración a través de la barrera hematoencefálica de linfocitos CD4+, CD20+ y monocitos, resultando ser bastante inespecífico. Asimismo, estudió la MCAM o CD146, molécula de adhesión expresada, sobre todo, en lin-



**Figura 3.** Tasa anualizada de recaídas de los fármacos orales frente a placebo. Resultados de diferentes estudios clínicos (FREEDOMS, ALLEGRO, TEMSO, DEFINE), de forma que no admiten una comparación directa. BID, dos veces al día; TID, tres veces al día.



focitos CD4+ y CD8+. Estas poblaciones linfocitarias producen IL-17 e IL-23R (dos citocinas íntimamente ligadas en modelos de inflamación), se encuentran elevadas en la sangre de pacientes con EM en brote y están presentes en las lesiones activas. El anticuerpo anti-MCAM reducía la agresividad de la encefalitis autoinmune experimental, tanto de forma preventiva como terapéutica.

Otra línea de estudio fue la imagen molecular y el marcaje de células que propuso Dousset [38] con la idea de obtener una imagen 'radiológica'. Se puede marcar una función, una célula o una molécula específica; el marcaje es *in vitro* y el seguimiento *in vivo* en los pacientes. El objetivo era seguir de forma no invasiva injertos, evaluar la movilidad, diferenciación o viabilidad celular *in vivo*, o estudiar la liberación de moléculas o activación de genes, además de valorar su utilidad en estudios con tomografía por emisión de positrones y en la búsqueda de nuevos agentes de contraste específicos en la RM. Al respecto, Beckmann e al [39] abordaron la utilización de USPIO (*Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide*), un preparado de nanopartículas de hierro, para visualizar por RM la activación de macrófagos en las zonas inflamadas, puesto que fagocitan este compuesto. De este modo, se consigue aumentar 10 veces la sensibilidad de la RM para captar lesiones respecto a Gd. En estudios con humanos, los autores objetivaron una discrepancia en la captación de dichos agentes de contraste; así, mientras que las imágenes potenciadas en T<sub>1</sub> mostraban una lesión no realizada con Gd inmediata-

mente después de su administración, la misma adquisición, realizada 24 horas después de la administración de USPIO, manifestaba una captación de este medio de contraste en la periferia de la lesión. Los autores plantearon si el seguimiento del infiltrado de macrófagos con USPIO podría ser un predictor de desarrollo de EM más potente que la imagen de un aumento patológico de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica usando Gd.

Por otra parte, en un trabajo excepcional de Ajami et al [40], se observó que los monocitos que infiltran en el sistema nervioso central inducen la encefalitis autoinmune experimental, pero no contribuyen al *pool* de células microgliales residentes. Utilizando un modelo murino de encefalitis autoinmune experimental con parabiosis y ablación de monocitos hemáticos mediante irradiación, los autores consiguieron reemplazar los progenitores circulantes sin afectar la microglía residente, y encontraron una fuerte correlación entre la infiltración de monocitos y la progresión de la enfermedad, aunque de forma transitoria, ya que los monocitos reclutados apoptotizan. Es la microglía residente la que se activa y produce progresión de la enfermedad, pese a que el monocito que infiltra es el que induce la enfermedad, de modo que la utilización de los monocitos hemáticos como diana terapéutica podría ser útil en el tratamiento de la EM.

### Terapia modificadora de la enfermedad. Nuevas aportaciones

El abordaje de los actuales y emergentes tratamientos modificadores de la enfermedad ha sido un tema clave de esta edición (Tabla I; Fig. 3), junto con la presentación de los prometedores resultados derivados de ensayos clínicos actualmente en curso.

#### *Rituximab y ocrelizumab*

El rituximab es un anticuerpo monoclonal selectivo para los linfocitos CD20+ eficaz a la hora de disminuir la actividad en la RM. Sin embargo, cuando se analiza la evolución clínica, el estudio HERMES muestra que, en las semanas 24 y 48, la disminución de la tasa de brotes frente a placebo, aunque hay que considerarla, es relativamente pequeña. Además, los autores señalan que el rituximab no es eficaz en las formas primariamente progresivas de la enfermedad [41].

Resultados más interesantes se han obtenido con ocrelizumab, un anti-CD20. El trabajo muestra una disminución en la tasa anualizada de brotes del 80% frente a placebo y del 73% frente a interferón  $\beta$ -1a [42].

**Ofatumumab**

Destaca como posible fármaco útil en la EM por la citotoxicidad dependiente del complemento como una de sus dianas terapéuticas. El estudio piloto inicial muestra resultados muy prometedores en cuanto a la reducción de lesiones activas.

**Daclizumab**

Es un anticuerpo monoclonal anti-CD25 que ha demostrado un efecto favorable en la RM en las formas remitentes recurrentes. El estudio CHOICE [43], realizado en pacientes tratados con interferón  $\beta$  aleatorizados a recibir daclizumab en dosis alta o baja, o interferón  $\beta$  y placebo, muestra una diferencia significativa en cuanto al número de lesiones a favor de la dosis alta de daclizumab. Los efectos secundarios fueron muy tolerables y similares a los comunicados para todos los fármacos selectivos para células B, destacando la reacción alérgica en el lugar de la inyección tras la segunda inyección a los 15 días.

El estudio SELECT [44] actualmente en curso analiza la eficacia y la seguridad de dos dosis de daclizumab (150 mg, 300 mg) frente a placebo en pacientes con EM remitente recurrente y algún parámetro de actividad previo a la inclusión en el estudio. Los resultados preliminares muestran que ambas dosis de daclizumab reducen de forma significativa en un 50-55% la tasa de brotes, con un porcentaje de pacientes libres de recaídas en torno al 80-81% frente a placebo. Al analizar la progresión de la discapacidad confirmada a los tres meses, se observó que la dosis de 150 mg mostraba una reducción significativa de la progresión del 57%, que no se obtuvo con la dosis de 300 mg. Ambas dosis de daclizumab resultaron eficaces en la reducción de lesiones activas en la RM, así como en la presencia de nuevas lesiones o lesiones aumentadas de tamaño en T<sub>2</sub>. Los efectos adversos fueron muy similares en los tres grupos analizados, destacando las infecciones y eventos cutáneos.

**Alemtuzumab**

Ha demostrado en estudios previos un efecto citotóxico muy prolongado, generalmente de entre 1-3 años, con una disminución de linfocitos T, B y monocitos. El estudio CAMMS223 [45] ha manifestado que el alemtuzumab durante tres años reduce un 74% la tasa anualizada de brotes frente al interferón  $\beta$ -1a subcutáneo en dosis de 44  $\mu$ g tres veces por semana, cifras superiores a las observadas con natalizumab. Datos muy similares se observan en un seguimiento a tres años respecto a la EDSS, con una diferencia mantenida de un 70% entre alemtuzumab e interferón  $\beta$ -1a.

**Tabla I.** Reducción en la tasa anualizada de recaída anual de los tratamientos modificadores de la enfermedad.

Estudio	Tratamiento	Índice de brotes	Ref.
REGARD, BEYOND	IFN frente a acetato de glatirameró	Sin diferencia	[61,62]
AFFIRM	Natalizumab frente a placebo	68%	[63]
	Rituximab frente a placebo	20%	[41]
	Ocrelizumab (600 mg, 2.000 mg) frente a placebo	80-73%	[42]
CAMMS 223	Alemtuzumab frente a IFN $\beta$ -1a subcutáneo	74%	[45]
TRANSFORMS	Fingolimod frente a IFN $\beta$ -1a intramuscular	52%	[64]
TEMSO	Teriflunomida frente a placebo	31%	[47]
DEFINE	BG-12 240 mg (dos veces al día, tres veces al día) frente a placebo	53-48%	[48]
ALLEGRO	Laquinimod frente a placebo	23%	[49]

Resultados de diferentes estudios clínicos que no admiten una comparación directa. IFN: interferón.

Actualmente en curso, el estudio CARE-MS-I [46] compara la eficacia y seguridad del alemtuzumab frente al interferón  $\beta$ -1a (Rebif®). Las variables principales son la tasa de brotes y el tiempo hasta el incremento de la discapacidad confirmada al sexto mes. Se incluyeron un total de 581 pacientes con EM remitente recurrente en evolución  $\leq$  5 años, *naïve*, con una EDSS entre 0-3, y al menos un brote en el último año o al menos dos brotes en los últimos dos años. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir alemtuzumab (cinco pulsos/día-un año de descanso-tres pulsos diarios) o interferón  $\beta$ -1a en una proporción de 2 a 1. Se observa que el alemtuzumab reduce de forma significativa la tasa anual de brotes frente al interferón  $\beta$ -1a a partir del primer año, pero no demuestra eficacia sobre la progresión de la discapacidad. Se observó un efecto significativo del alemtuzumab sobre parámetros radiológicos de actividad y atrofia cerebral.

En términos de seguridad, destaca un porcentaje mínimo de infecciones serias y similares en ambos brazos de tratamiento. La patología tiroidea se muestra más frecuente en el grupo de alemtuzumab (18,1%) que en el de interferón  $\beta$ -1a (6,4%); sin embargo, el porcentaje de pacientes con eventos tiroideos graves es muy bajo y la mayoría de los pacientes pueden manejarse fácilmente con terapia convencional. Los casos de púrpura trombocitopénica idiopática son muy bajos y similares en ambos bra-

zos, 0,8% en alemtuzumab y 0,5% en interferón  $\beta$ -1a, y, al igual que ocurre con los eventos tiroideos graves, los pacientes se manejan fácilmente con terapia convencional, sin precisar en ningún caso una esplenectomía.

### **Teriflunomida**

El estudio TEMSO [47], recientemente publicado, se ha efectuado en 1.088 pacientes con EM remitente recurrente, una EDSS de hasta 5,5, al menos una recaída en el año previo, o al menos dos recaídas en los dos años previos, y aleatorizados a recibir teriflunomida 7 mg, 14 mg o placebo. Los resultados mostraron una significativa diferencia a favor de teriflunomida tanto clínicamente como en aparición de nuevas lesiones. Concretamente, ambas dosis de teriflunomida redujeron la tasa anualizada de recaídas en torno a un 31-32% frente a placebo, y, en mayor medida, el número de lesiones captantes de Gd, con una disminución del 57,2% con dosis de 7 mg y del 80,4% con dosis de 14 mg frente a placebo. Los efectos secundarios fueron muy tolerables.

### **BG-12**

El estudio DEFINE [48] con BG-12 muestra resultados prometedores, sobre todo antiinflamatorios y, en menor medida, de disminución de progresión de la discapacidad. BG-12 reduce un 90% y un 73% el número de lesiones activas frente a placebo en los grupos con dos veces o tres veces al día, respectivamente; asimismo, BG-12 dos veces al día reduce la tasa anualizada de recaídas un 53%, y BG-12 tres veces al día, un 48%. Los efectos secundarios se resumen en febrícula, cefalea, síntomas dermatológicos (*rash* transitorio), diarrea en un 2% de los pacientes, aumento transitorio de enzimas hepáticas, linfopenia y microalbuminuria.

### **Laquinimod**

El estudio ALLEGRO [49] se ha efectuado en pacientes con formas remitentes recurrentes previamente activas, comparando laquinimod 0,6 mg/día frente a placebo. Se observó un efecto significativo en la reducción de la tasa anualizada de recaídas (23%), así como en la reducción de lesiones captantes de Gd<sup>+</sup> (37%), y nuevas lesiones en T<sub>2</sub> (30%). Además, reduce un 36% el riesgo de desarrollar progresión de discapacidad, aunque sin diferencias significativas frente a placebo. Al analizar la atrofia cerebral, se obtuvo una reducción significativa del 33% frente a placebo. Mediante transferencia de magnetización, una medida de RM no convencional de destrucción neuronal, se muestra de nuevo el posible efecto neuroprotector del laquinimod.

Los efectos secundarios fueron tolerables y transitorios.

Actualmente en curso, el estudio BRAVO [50] evalúa la tasa de brotes comparando laquinimod oral 0,6 mg/día frente a placebo, y con un tercer grupo comparador de interferón  $\beta$ -1a intramuscular únicamente como brazo de referencia. Se incluyeron pacientes con EM remitente recurrente, *naïve* y con cierto grado de actividad en el período previo a su inclusión. El laquinimod no demuestra un beneficio significativo sobre la tasa de brotes ni lesiones activas, pero sí en nuevas lesiones en T<sub>2</sub>. Al analizar la progresión, el laquinimod reduce de forma significativa, hasta en un 33,5%, la progresión confirmada a los tres meses, incrementándose hasta un 40,6% a los 6 meses. Asimismo, el laquinimod resulta eficaz para reducir de forma significativa parámetros relacionados con la atrofia cerebral. Los datos de seguridad son muy similares entre los tres grupos, destacando el riesgo hepático como el más preocupante.

### **Natalizumab**

El estudio RESTORE [51] pretende analizar el tiempo hasta que se reactiva la enfermedad tras la retirada de natalizumab durante 24 semanas en pacientes asintomáticos y sin actividad clínica ni radiológica, y si el hecho de introducir otros fármacos inmunomoduladores va a modificar esta reactivación. Tras la última dosis de natalizumab, los pacientes fueron aleatorizados a continuar con natalizumab, a recibir placebo, inmunomoduladores como acetato de glatiramer o interferón  $\beta$ -1a intramuscular de forma inmediata, o metilprednisolona en la duodécima semana. Se observa que la interrupción de natalizumab se sigue de un incremento de la actividad de la enfermedad que parece iniciarse a partir de la duodécima semana, o al menos es más intenso. La administración de corticoides a partir de este momento no va a suprimir la actividad, y la práctica de una RM periódica a partir de la duodécima semana podría ayudar a identificar a los pacientes de riesgo. Presumiblemente, la introducción de un inmunomodulador convencional tras la retirada del natalizumab no modificaría el riesgo de reactivación de la enfermedad [52].

## **Manejo del riesgo**

La inminente disponibilidad de nuevos fármacos con diferentes mecanismos de acción y variados perfiles riesgo-beneficio vuelve más compleja la evaluación de la eficacia y efectividad, la evaluación del riesgo de los fármacos utilizados en combinación o de forma

individualizada, así como los algoritmos de tratamiento para la EM. El concepto riesgo-beneficio de cada fármaco cambia a lo largo del tiempo, de modo que los estudios y registros postautorización se vuelven fundamentales e imprescindibles.

Como parte de la medicina personalizada, la detección de marcadores tempranos sería de utilidad para predecir los posibles riesgos del paciente de forma individual. Este aspecto queda reflejado en Sandrock et al [53] sobre la estratificación del riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva con natalizumab, y que va a depender de la situación en el suero de anticuerpos anti-JVC, del tiempo o la duración de la enfermedad, de la exposición al fármaco, y de la inmunosupresión previa. Jones et al [54], refiriéndose al manejo del riesgo con alemtuzumab, comunican que el análisis de muestras previas a la inmunosupresión para predecir riesgos muestra la implicación de ciertas citocinas en el riesgo de autoinmunidad. Así, la IL-21 pretratamiento aumentaba el riesgo de complicaciones autoinmunes, IL-7 protegía de las complicaciones autoinmunes y CCL21 se asoció al riesgo de complicación autoinmune. Finalmente, y como ejemplo clásico, destacan las consecuencias prácticas derivadas de considerar los títulos de anticuerpos neutralizantes en la respuesta clínica a interferón  $\beta$ .

En definitiva, se necesitan marcadores cada vez más precisos que puedan predecir la respuesta temprana a los tratamientos, y marcadores tempranos que permitan predecir los posibles riesgos del enfermo de forma individual. Se plantean las futuras terapias combinadas, abogando por combinaciones entre terapias antiinflamatorias o antiinflamatorias neuroprotectoras para prevenir efectos secundarios a largo plazo.

La complejidad de la futura terapia de la EM refuerza la importancia de los registros de pacientes como herramienta proactiva para monitorizar la seguridad de un fármaco postautorización, ya que permiten conocer con más exactitud la frecuencia de efectos adversos por el mayor número de pacientes expuestos al fármaco; permiten detectar la seguridad a largo plazo, los efectos de combinaciones de fármacos, cambios de tratamientos, fracasos terapéuticos, efectividad y beneficio real en la práctica clínica diaria –como la leucoencefalopatía multifocal progresiva con natalizumab (Tabla II)–; informan de factores que pueden dar un riesgo individual de un paciente a presentar un efecto adverso; ayudan a comparar pacientes que recibieron o no otros tratamientos; y permiten comparar diferentes generaciones de fármacos con su efectividad y sus efectos adversos. El reto actual, como medida de

**Tabla II.** Perfil de seguridad de los nuevos o emergentes tratamientos para la esclerosis múltiple.

	Administración	Perfil de seguridad <sup>a</sup>
Teriflunomida	Oral	Síntomas gastrointestinales (náuseas, diarrea), alopecia moderada, aumento transitorio de enzimas hepáticas
BG-12	Oral	Febrícula, cefalea, síntomas dermatológicos ( <i>rash</i> transitorio), diarrea, aumento transitorio de enzimas hepáticas, linfopenia, microalbuminuria, fatiga
Laquinimod	Oral	Dolor abdominal, dolor de espalda, tos, aumento transitorio de enzimas hepáticas
FTY720	Oral	Linfocitopenia, exacerbación de infección de herpes virus, edema macular, efectos cardiovasculares adversos
Daclizumab	Subcutánea	Infecciones y eventos cutáneos
Alemtuzumab	Intravenosa	Infecciones, patología tiroidea, púrpura trombocitopénica idiopática (ningún caso precisó esplenectomía)
Rituximab/ocrelizumab	Intravenosa	Reacciones a la infusión
Natalizumab	Intravenosa	Leucoencefalopatía multifocal progresiva

<sup>a</sup> Datos más relevantes de las últimas aportaciones en experiencia clínica.

mejora en el futuro, es la creación de registros internacionales unificados, con el auspicio de las agencias reguladoras, sociedades científicas e industria farmacéutica.

## Tratamiento sintomático de la EM

En los últimos años ha aumentado el interés en el tratamiento sintomático de la EM, así como la evidencia científica derivada de ensayos clínicos controlados. De forma muy resumida, ya que la sintomatología de la enfermedad podría extenderse a un segundo capítulo, se exponen los aspectos abordados en el congreso.

Como tratamiento novedoso para el control de la espasticidad, destaca Sativex<sup>®</sup>, una combinación de extractos cannabinoides con pequeños beneficios en la reducción de la espasticidad demostrada en varios estudios. Generalmente es bien tolerado y presenta algún efecto psicótopo, probablemente dependiente de la dosis, apuntándose la posibilidad de un efecto cognitivo a largo plazo. El estudio que ha contribuido a su autorización o reforzado su valoración como tratamiento se ha publicado recientemente [55] Se trata de un estudio multicéntrico en Europa, aleatorizado, doble ciego y controlado con

**Tabla III.** Predictores de resonancia magnética en el diagnóstico de esclerosis múltiple respecto a otras enfermedades desmielinizantes.

Tipo de lesiones	Riesgo relativo	IC 95%
T <sub>1</sub> hipointensas	72,8	22,7-233,4
Periventriculares	12,1	5,7-25,5
Captación de contraste	11,9	6,5-21,8
Cuerpo caloso	7,3	4,3-12,3
Sustancia blanca cerebral	5,1	2,9-9,3
Tronco cerebral	2,7	1,6-4,6
Tálamo	0,39	0,2-0,9

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

placebo, cuyos resultados muestran que un 47,5% de los pacientes consigue una mejoría en la espasticidad, con diferencias significativas en las puntuaciones de la espasticidad, espasmos y sueño frente a placebo; mención especial merece el amplio efecto placebo observado.

El tratamiento farmacológico del control de la marcha se ha centrado en la fampridina, y concretamente en el estudio publicado por Goodman et al [56], cuyos resultados objetivan una mejora de la marcha con la formulación de liberación sostenida, una respuesta independiente de las características basales de los pacientes y del tratamiento inmunomodulador previo. El perfil de tolerabilidad resultó ser similar a estudios previos, destacando como los más frecuentes las infecciones del tracto urinario y las caídas.

Finalmente, en el manejo de la ataxia y temblor, Thompson et al [57] han criticado la falta de una adecuada evidencia científica en la que basarse, debido al uso actual de fármacos introducidos hace décadas, cuando la calidad de los estudios era considerablemente inferior a las normativas vigentes. Han mostrado la heterogeneidad entre los resultados de distintos estudios con el mismo tratamiento, incluso cuando se analizan las mismas variables principales.

### Esclerosis múltiple pediátrica

Estudios epidemiológicos han arrojado cifras de hasta un 5% de inicio de la enfermedad antes de los

18 años, con una prevalencia en la infancia y adolescencia (> 11 años) en torno a 0,40 y 1,35 por 100.000, respectivamente, siendo considerada una entidad infradiagnosticada.

Los factores ambientales y genéticos implicados en la enfermedad son: DRB1\*1501 (riesgo relativo, RR = 2,28), virus de Epstein-Barr positivo (RR = 2,55) y déficit de vitamina D (RR = 2,28) [58]. Clínicamente, la EM pediátrica se caracteriza por un predominio de las formas remitentes (90%) y un alto índice de recaídas desde el inicio, con mayor afectación cerebelar y troncocerebral, aunque con completa recuperación de los déficits. Las alteraciones cognitivas pueden estar presentes hasta en el 30% de los pacientes.

El estudio del LCR muestra niveles inferiores de bandas oligoclonales e IgG en comparación con los adolescentes, apuntando a una mayor afectación de la inmunidad innata frente a la inmunidad adquirida. Los datos de RM indican un mayor número de lesiones en T<sub>2</sub> y lesiones captantes (mayor carga lesional), así como de lesiones T<sub>1</sub> hipointensas desde el inicio que pueden ser reversibles [59]. Como predictores de RM en el diagnóstico de EM respecto a otras enfermedades desmielinizantes, Verhey et al [59] destacan la presencia de lesiones T<sub>1</sub> hipointensas desde el inicio, con un RR del 72,8% (Tabla III).

Los datos referentes al tratamiento proceden de estudios no controlados con series muy pequeñas, realizados con inmunomoduladores (interferones y acetato de glatiramer) sin variación de dosis ni ajuste en las formas y frecuencias de administración. Los inmunomoduladores clásicos de primera línea han demostrado ser eficaces y seguros, con efectos secundarios similares a los descritos en adultos; las primeras experiencias con natalizumab han demostrado que es un tratamiento eficaz y seguro también en edades pediátricas [60].

Las recomendaciones realizadas en esta última edición se han centrado en la necesidad de una investigación dirigida a la edad pediátrica, planteándose el desarrollo de guías de diagnóstico y tratamiento específicas de EM pediátrica.

### Conclusiones

La atrofia regional de la sustancia gris es más sensible al deterioro cognitivo que las medidas de la atrofia cerebral global. En pacientes con síndrome desmielinizante aislado, el deterioro cognitivo no predice la conversión a EM a los cinco años.

El abordaje de la plasticidad cerebral y reorganización funcional demuestra que una intervención

precoz puede mejorar aspectos clínicos, potenciando, de alguna manera, la plasticidad cerebral. La preservación de una plasticidad potencial ofrece una justificación para las intervenciones neurorehabilitadoras, incluso en etapas avanzadas de la enfermedad.

Los avances en la identificación de nuevos biomarcadores de progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento abren paso a la proteómica como una técnica adecuada, si bien los resultados deben validarse siempre con otras técnicas estandarizadas y de mayor sensibilidad. Estudios de expresión génica muestran que una deficiencia del gen *TOBI* favorece respuestas de tipo proinflamatorio y podría explicar el mayor riesgo de conversión a EM en pacientes con síndrome desmielinizante aislado. Por su parte, el gen *SOCS1* podría desempeñar un papel en la EM no tan sólo como gen de susceptibilidad, sino como gen modificador de la enfermedad.

Las estrategias terapéuticas se centran en el doble papel de las células madre en inmunomodulación y remielinización, y en las nuevas vías de inmunomodulación, con la identificación de MCAM o CD16 como diana para obtener un beneficio preventivo o terapéutico.

Las nuevas aportaciones de los ensayos clínicos actualmente en curso con fármacos modificadores de la enfermedad ofrecen resultados positivos para rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, daclizumab, alemtuzumab, teriflunomida, BG-12 y laquinimod, incluyendo un perfil de seguridad favorable. La inminente disponibilidad de nuevos fármacos y la complejidad de la futura terapia de la EM refuerzan la importancia de los estudios y registros postautorización como herramienta proactiva para monitorizar la seguridad de un fármaco postautorización.

### Bibliografía

- DeLuca J. The modified story memory technique to treat learning and memory deficits in multiple sclerosis. 5th Joint Triennial Congress of ECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
- Ceccarelli A, Neema M, Jackson J, Arora A, Glanz B, Gorky J, et al. Regional grey-matter atrophy is related to cognitive impairment in multiple sclerosis: a longitudinal tensor based morphometry study. 5th Joint Congress of ECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
- Arévalo MJ, Gil G, Tintoré M, Porcel J, Sastre-Garriga J, Rovira A, et al. Cognitive impairment in patients with CIS does not predict conversion to MS after 5 years of follow-up. 5th Joint Congress of ECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
- Calzá L. CNS plasticity in non-MS neurodegenerative disease. 5th Joint Triennial Congress of ECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
- Balducci C, Mehdaoui B, Mare L, Giuliani A, Lorenzini L, Sivilia S, et al. The gamma-secretase modulator CHF5074 restores memory and hippocampal synaptic plasticity in plaque-free Tg2576 mice. *J Alzheimers Dis* 2011; 24: 799-816.
- Imbimbo BP, Giardino L, Sivilia S, Giuliani A, Gusciglio M, Pietrini V, et al. CHF5074, a novel gamma-secretase modulator, restores hippocampal neurogenesis potential and reverses contextual memory deficit in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010; 20: 159-73.
- Louapre C, Perlberg V, Urbanski M, Benali H, Assouad R, Papeix C, et al. Early cognitive impairment in multiple sclerosis: a study of brain associative pathways using tractography and fMRI at the resting state. 5th Joint Triennial Congress of ECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
- Matthews P. CNS plasticity in MS. 5th Joint Triennial Congress of ECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
- Cifelli A, Matthews PM. Cerebral plasticity in multiple sclerosis: insights from fMRI. *Mult Scler* 2002; 8: 193-9.
- Rocca MA, Colombo B, Falini A, Ghezzi A, Martinelli V, Scotti G, et al. Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. *Lancet Neurol* 2005; 4: 618-26.
- Mainiero C, Benner T, Radding A, Van der Kouwe A, Jensen R, Rosen BR, et al. In vivo imaging of cortical pathology in multiple sclerosis using ultra-high field MRI. *Neurology* 2009; 73: 941-8.
- Penner IK, Rausch M, Kappos L, Opwis K, Radu EW. Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attention tasks. *J Neurol* 2003; 250: 461-72.
- He Y, Dagher A, Chen Z, Charil A, Zijdenbos A, Worsley K, et al. Impaired small-world efficiency in structural cortical networks in multiple sclerosis associated with white matter lesion load. *Brain* 2009; 132: 3366-79.
- Schoonheim MM, Geurts JJ, Barkhof F. The limits of functional reorganization in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74: 1246-7.
- Tomassini V, Johansen-Berg H, Leonardi L, Paixao L, Jbabdi S, Palace J, et al. Preservation of motor skill learning in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17: 103-15.
- Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, Mancardi GL, Uccelli A, Bruzzi P. Surrogate endpoints for EDSS worsening in multiple sclerosis. A meta-analytic approach. *Neurology* 2010; 75: 302-9.
- Sormani MP, Li DK, Bruzzi P, Stubinski B, Cornelisse P, Rocak S, et al. Combined MRI lesions and relapses as a surrogate for disability in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 77: 1684-90.
- Zhang J, Waubant E, Cutter G, Wolinsky JS, Glanzman R. Agreement of Expanded Disability Status Scale and timed 25-foot walk test in primary progressive multiple sclerosis: application in creating composite disability outcome endpoints. 5th Joint Triennial Congress of ECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
- Miller D, Cohen J, Fox R, Hartman J, Schwetz K, Conway D, et al. A clinic-based assessment of the relation of depression to other clinical parameters using a novel information technology application. 5th Joint Triennial Congress of ECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
- Bonzano L, Sormani MP, Tacchino A, Abate L, Mancardi GL, Uccelli A, et al. Validation of a new quantitative and objective tool for the assessment of hand motor disability in multiple sclerosis. 5th Joint Congress of ECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
- Tintoré M. Detecting therapeutic response using early clinical signs and MRI. 5th Joint Triennial Congress of ECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
- Hillert J. Detecting therapeutic response using body fluid markers. 5th Joint Triennial Congress of ECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
- Romeo M, Martinelli V, Perego E, Rodegher M, Muiola L, Sangalli F, et al. Brain MRI activity after disease-modifying treatment may predict disability progression after 5 years in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. 5th Joint Triennial Congress of ECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.

24. Meyniel C, Spelman T, Jokubaitis VG, Tanner M, Rutherford M, Trojano M, et al. Predictors of time-to-relapse after CIS in neurological practice: an MS Basis update. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
25. Freedman M, Hartung HP, Miller D, Montalban X, Kappos L, Polman C, et al. Predictors of disease activity in CIS patients treated with IFNβ-1b in the BENEFIT study. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
26. Corvol JC, Pelletier D, Henry RG, Caillier SJ, Wang J, Pappas D, et al. Abrogation of T cell quiescence characterizes patients at high risk for multiple sclerosis after the initial neurological event. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 11839-44.
27. Baranzini SE, Mousavi P, Rio J, Caillier SJ, Stillman A, Villoslada P, et al. Transcription-based prediction of response to IFNβ using supervised computational methods. *PLoS Biol* 2005; 3: e2.
28. Comabella M. Identification and clinical evaluation of novel CSF biomarkers. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
29. Vandenberg K, Aransay A, Swaminathan B, Álvarez J, Matesanz F, Urcelay E, et al. A cytokine gene screen uncovers SOCS1 as genetic risk factor for multiple sclerosis. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
30. Matsushita T, Tateishi T, Yonekawa T, Isobe N, Kira JI. Increased CSF IL-17A, IL-6, CXCL8 and CXCL10 in patients with neuromyelitis optica at relapse and their clinical relevance. 5th Joint Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
31. Ottoboni L, Keenan B, Weiner H, Hafler A, De Jager P. An unsupervised analysis of transcriptional profiles defines two subsets of MS: differential likelihood of relapse and response to first-line therapy. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
32. Martino G, Franklin RJ, Van Evercooren AB, Kerr DA. Stem cell transplantation in multiple sclerosis: current status and future prospects. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 247-55.
33. Kocsis JD, Sasaki M, Lankford KL, Priest C, Wirth ED. Cell fate of human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitors (GRNOPC1) transplanted into the demyelinated nonhuman primate spinal cord. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
34. Abrahamsson S, Dubinsky A, Angelini D, Oh U, Battistini L, Martin L, et al. Immune reconstitution after haematopoietic stem cell transplantation depends on the specific immunosuppressive protocol. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, 2012.
35. Tsakiri N, Papadopoulos D, Denis M, Mitsikostas D, Kollias G. TNFR2-expressing non-haematopoietic cells modulate the immunosuppressive activity of FoxP3+ regulatory T cells in MOG-EAE. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
36. Varo-Sánchez GM, Cuenca-López MD, Fernández-Fernández O, Jordán J. Dianas farmacológicas en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2011; 53: 27-34.
37. Prat A. Targeting the blood-brain barrier for the treatment of MS. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
38. Dousset V. Molecular imaging and cellular labelling. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
39. Beckmann N, Cannet C, Babin AL, Ble FX, Zurbrugg S, Kneuer R, et al. In vivo visualization of macrophage infiltration and activity in inflammation using magnetic resonance imaging. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2009; 1: 272-98.
40. Ajami B, Bennett JL, Krieger C, McNagny KM, Rossi FM. Infiltrating monocytes trigger EAE progression, but do not contribute to the resident microglia pool. *Nat Neurosci* 2011; 14: 1142-9.
41. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 676-88.
42. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378: 1779-87.
43. Wynn D, Kaufman M, Montalban X, Vollmer T, Simon J, Elkins J, et al. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. *Lancet Neurol* 2010; 9: 381-90.
44. Giovannoni G, Gold R, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue EW, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of daclizumab HYP monotherapy in relapsing remitting multiple sclerosis: primary results of the SELECT trial. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
45. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1786-801.
46. Coles A, Brinar V, Arnold DL, Cohen J, Confavreux C, Fox EJ, et al. Efficacy and safety results from CARE-MS I: a phase 3 study comparing alemtuzumab and interferon-beta-1a. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
47. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293-303.
48. Kappos L, Gold R, Miller DH, Macmanus DG, Havrdova E, Limmroth V, et al. Effect of BG-12 on contrast-enhancing lesions in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses from the phase 2b study. *Mult Scler* 2012; 18: 314-21.
49. Comi G. Oral laquinimod reduced relapse rate and delayed progression of disability in Allegro, a placebo-controlled phase III trial for RRRS. 63rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology. Honolulu, HI, April 2011.
50. Vollmer TL, Soelberg-Sorensen P, Arnold DL. A placebo-controlled and active comparator phase III trial (BRAVO) for relapsing-remitting multiple sclerosis. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
51. Fox R, Kappos L, Cree B, Kaufman M, Jeffery D, Weinstock-Guttman B, et al. Effects of a 24-week natalizumab treatment interruption on clinical and radiologic parameters of multiple sclerosis disease activity: the RESTORE study. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
52. Horga A, Castelló J, Río J, Tintoré M, Auger C, Sastre-Garriga J, et al. Estudio observacional sobre la efectividad y seguridad del natalizumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2011; 52: 321-30.
53. Sandrock A, Hotermans C, Richman S, Natarajan A, Lee S, Plavina T, et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in MS patients: role of prior immunosuppressant use, natalizumab-treatment duration, and anti-JCV antibody status. Honolulu, Hawaii, April 2011.
54. Jones JL, Compston DAS, Coles AJ. Predicting autoimmunity following treatment of multiple sclerosis with alemtuzumab. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
55. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011; 18: 1122-31.
56. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 732-8.
57. Thompson AJ, Toosy AT, Ciccarelli O. Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: current

- approaches and future directions. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1182-99.
58. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, Sadovnick D, Narayanan S, McGowan M, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 436-45.
  59. Verhey LH, Branson HM, Shroff MM, Callen DJ, Sled JG, Narayanan S, et al. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 1065-73.
  60. Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LM, Brescia M, V, Bortolon F, Capra R, et al. Safety and efficacy of natalizumab in children with multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75: 912-7.
  61. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 903-14.
  62. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 889-97.
  63. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
  64. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402-15.

### Review of the novelties presented at the 27th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (II)

**Summary.** The new insights presented at the 5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees on Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS and ACTRIMS) held in Amsterdam, the Netherlands, 19-22 October 2011, have been summarized at the fourth edition of Post-ECTRIMS meeting held in Madrid in November 2011. Regional grey-matter atrophy is more sensitive to cognitive impairment than global grey-matter atrophy measures. In patients with clinically isolated syndrome cognitive impairment does not predict conversion to multiple sclerosis (MS) after 5-years of follow-up. Focusing on central nervous system plasticity and functional reorganization in MS, an early intervention can improve clinical aspects and enhances brain plasticity. Preservation of a potential for plasticity provides a rationale for rehabilitation interventions even in later stages of disease. Therapeutical strategies have focused on stem cell-mediated remyelination and immunomodulation functions, on cellular infiltration into the brain, and on new ways for immunomodulation for the development of future therapies in MS. Encouraging findings from clinical trials with current and emerging disease-modifying therapy being developed was also a key theme at this edition. Positive results have been reported for rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, daclizumab, alemtuzumab, teriflunomide, BG-12, and laquinimod, including a favorable safety profile. Since armamentarium for the treatment of MS is fast increasing, concerns exist about the risk of severe adverse events with their use. This aspect reinforces the importance of disease registries as a proactive tool for monitoring drug safety in the post-approval setting.

**Key words.** Cognition. ECTRIMS. Multiple sclerosis. Rehabilitation. Treatment.