



Hospital Universitario La Paz

Comunidad de Madrid



# “Actualización clínica y terapéutica de la EM”

*Dra. Celia Oreja-Guevara*

*Unidad de Neuroinmunología Clínica y  
Esclerosis Múltiple*

*Hospital Universitario La Paz, Madrid*

Bilbao, 17.12.2009

- 1421 Primera descripción de un paciente con EM
- 1849 Primer Diagnostico de EM
- 1891 Realización de la primera Punción Lumbar
- 1960 Tratamiento de los brotes con cortisona
- 1970 Tratamiento con inmunosupresivos
- 1982 Introducción de la resonancia magnética
- 1995 Introducción del interferón beta para el tratamiento de la EM

# Factores medioambientales

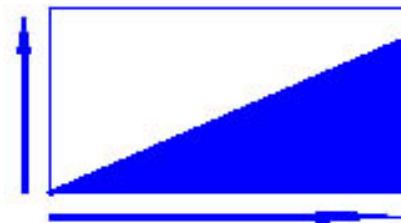
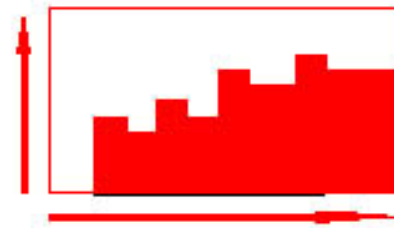
- Además de los factores genéticos, existen factores medioambientales de riesgo
- La prevalencia varía según la región geográfica (teoría de los vikingos)
- La emigración puede alterar el riesgo de tener EM

CLÍNICA

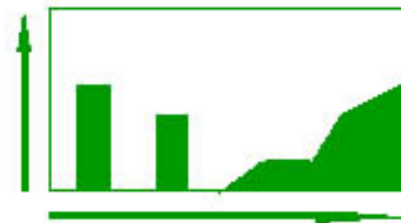
## FORMAS CLÍNICAS DE E. M.



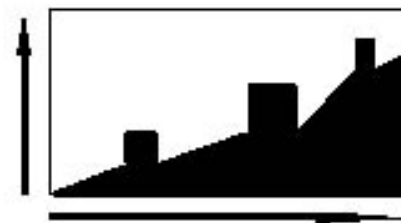
RR



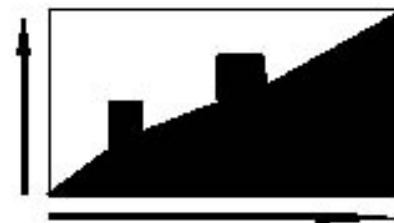
PP



SP



PR



## **Brote, recaída o exacerbación:**

Aparición de síntomas/signos nuevos de disfunción neurológica o empeoramiento significativo de síntomas preexistentes que duren mas de 24 horas, en ausencia de algún factor desencadenante.

## **Pseudobrote:**

Empeoramiento **transitorio** de los síntomas preexistentes debido a:

- ◆ Calor
- ◆ Incremento de Activ. Física
- ◆ Procesos intercurrentes: infecciones, alt.metabólicas, etc..
- ◆ Fármacos
- ◆ Fatiga (insomnio, depresión ,etc.)

## Síntomas más frecuentes de la EM

- ◆ Alteraciones de la sensibilidad (Hormigueo)
- ◆ Alteraciones de la visión: visión borrosa, visión doble
- ◆ Debilidad, falta de fuerza, dificultad para andar
- ◆ Alteraciones de la coordinación

DIAGNOSTICO

# CRITERIOS DE McDONALD

- ◆ Evidencia de diseminación en **TIEMPO**
  - Clínica
  - Paraclínica
- ◆ Evidencia de diseminación en **ESPACIO**
  - ◆ Clínica
  - ◆ Paraclínica
- ◆ Exclusión de otros diagnósticos

# CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE McDONALD

DATOS CLÍNICOS Y EXPLORACIÓN	DISEMINACIÓN ESPACIAL	DISEMINACIÓN TEMPORAL
2 brotes y 2 ó más áreas afectadas en exploración	No necesario	No necesario
2 brotes y 1 área afectada en exploración	-RM (3-4 criterios de Barkhof) ó 2 lesiones+LCR positivo -Nuevo brote	No necesario
1 brote y 2 ó más áreas afectadas en exploración	No necesario	-RM seriadas con nuevas lesiones -Nuevo brote
1 brote y 1 área afectada en exploración	-RM (3-4 criterios de Barkhof) ó 2 lesiones+LCR positivo -Nuevo brote	-RM seriadas con nuevas lesiones -Nuevo brote

---

# MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study

Josephine K Swanton, Alex Rovira, Mar Tintore, Daniel R Altmann, Frederik Barkhof, Massimo Filippi, Elena Huerga, Katherine A Miszkiel, Gordon T Plant, Chris Polman, Marco Rovaris, Alan J Thompson, Xavier Montalban, David H Miller

## Summary

**Background** The 2001 and 2005 McDonald criteria allow MRI evidence for *Lancet Neurol* 2007; 6: 677-86 dissemination in time (DIT) to be used to diagnose multiple sclerosis in patients who present with clinically isolated syndromes (CIS). In 2006, new criteria were proposed in which DIS requires at least one T2 lesion in at least two of four locations (juxtacortical, periventricular, infratentorial, and spinal-cord) and DIT requires a new T2 lesion on a follow-up scan. We applied all three criteria in a large cohort of CIS patients to assess their performance by use of conversion to clinically definite multiple sclerosis (CDMS) as the outcome.

**Methods** Patients who had two MRI scans within 12 months of CIS onset were identified in four centres in the Magnims European research network. The specificity and sensitivity of MRI criteria for CDMS after 3 years was assessed in 208 patients. A Cox proportional hazards model was applied in a larger cohort of 282 patients that included all patients irrespective of length of follow-up.

**Findings** The specificity of all criteria for CDMS was high (2001 McDonald, 91%; 2005 McDonald, 88%; new, 87%). Sensitivity of the new (72%) and 2005 McDonald (60%) criteria were higher than the 2001 McDonald criteria (47%). The Cox proportional hazards model showed a higher conversion risk for all three criteria in those with both DIS and DIT than those with either DIS or DIT alone. When all three criteria were included in the model, only the new criteria had an independent significant effect on conversion risk.

**Interpretation** The new criteria are simpler than the McDonald criteria without compromising specificity and accuracy. The presence of both DIS and DIT from two MRI scans has a higher specificity and risk for CDMS than either DIS or DIT alone.

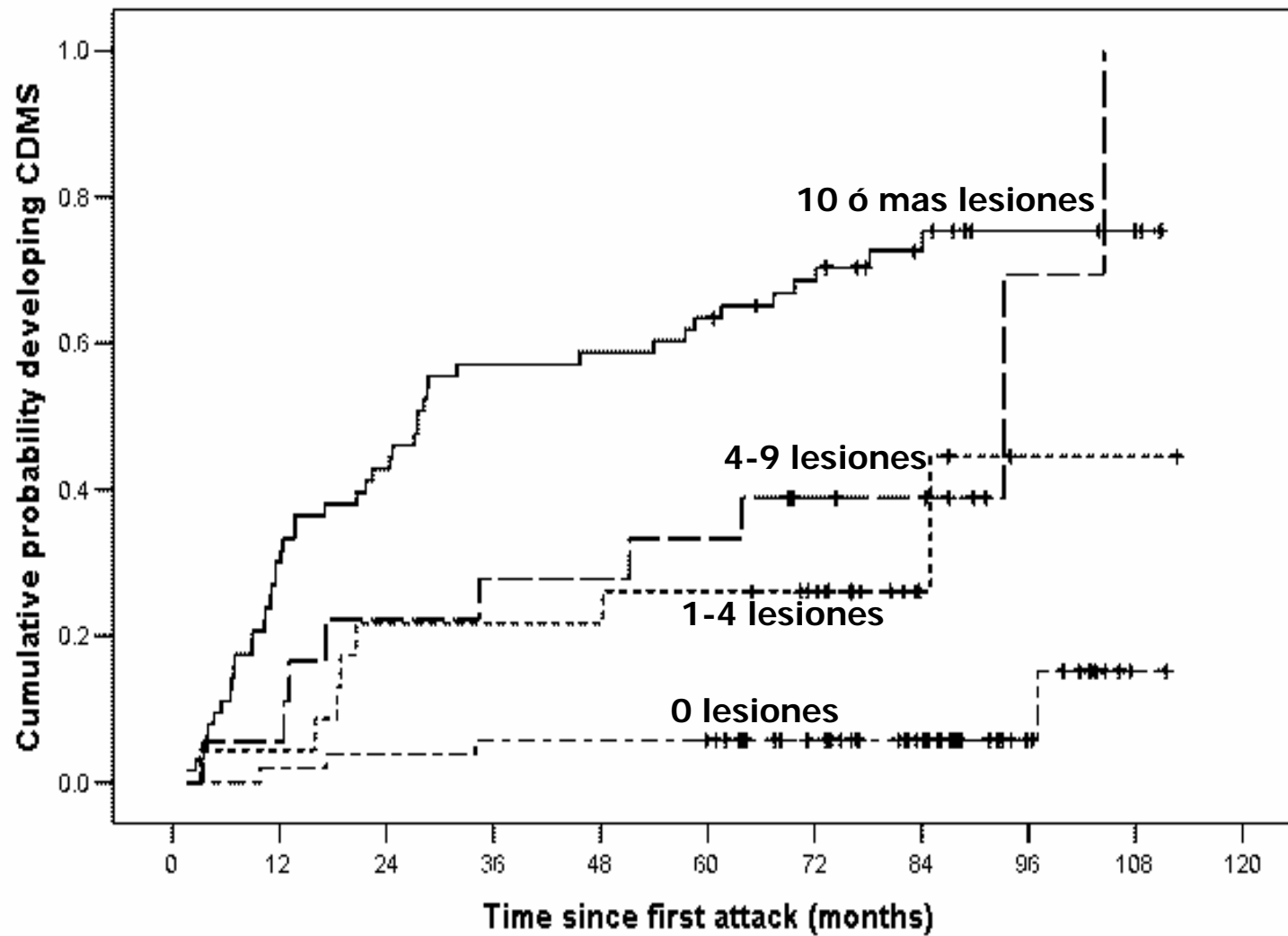
# SINDROME CLÍNICO AISLADO (SCA)

## Síndromes clínicos aislados:

Neuritis óptica	21%
S. de tronco encefálico	10%
Mielitis	46%
Multifocales	23%

Los pacientes con neuritis óptica tienen un riesgo menor de conversión a EM que los pacientes con otros tipos de SCA.

# Evolución a EMCD. RM basal



# Multiple Sclerosis Risk After Optic Neuritis

## Final Optic Neuritis Treatment Trial Follow-up

The Optic Neuritis Study Group

**Table 1. Development of MS According to the Number of Lesions on Brain MRI at Study Entry**

Lesions on Baseline MRI	No. of Patients	No. of Patients With MS	15-y Cumulative Probability of MS, %	HR (95% CI)
Overall	389 <sup>a</sup>	157	50	
None	191	40	25	1 [Reference]
1	44	23	60	2.80 (1.68-4.68)
2	26	13	68	2.68 (1.43-5.00)
≥3	91	62	78	4.46 (2.99-6.65)

La probabilidad acumulada de desarrollar una EMCD después de 15 años después de un primer episodio de neuritis óptica es de 50 %.

25 % de los pac. sin lesiones en RM basal desarrollan EM

72% de los pacientes con 1 ó más lesiones desarrollan EM.

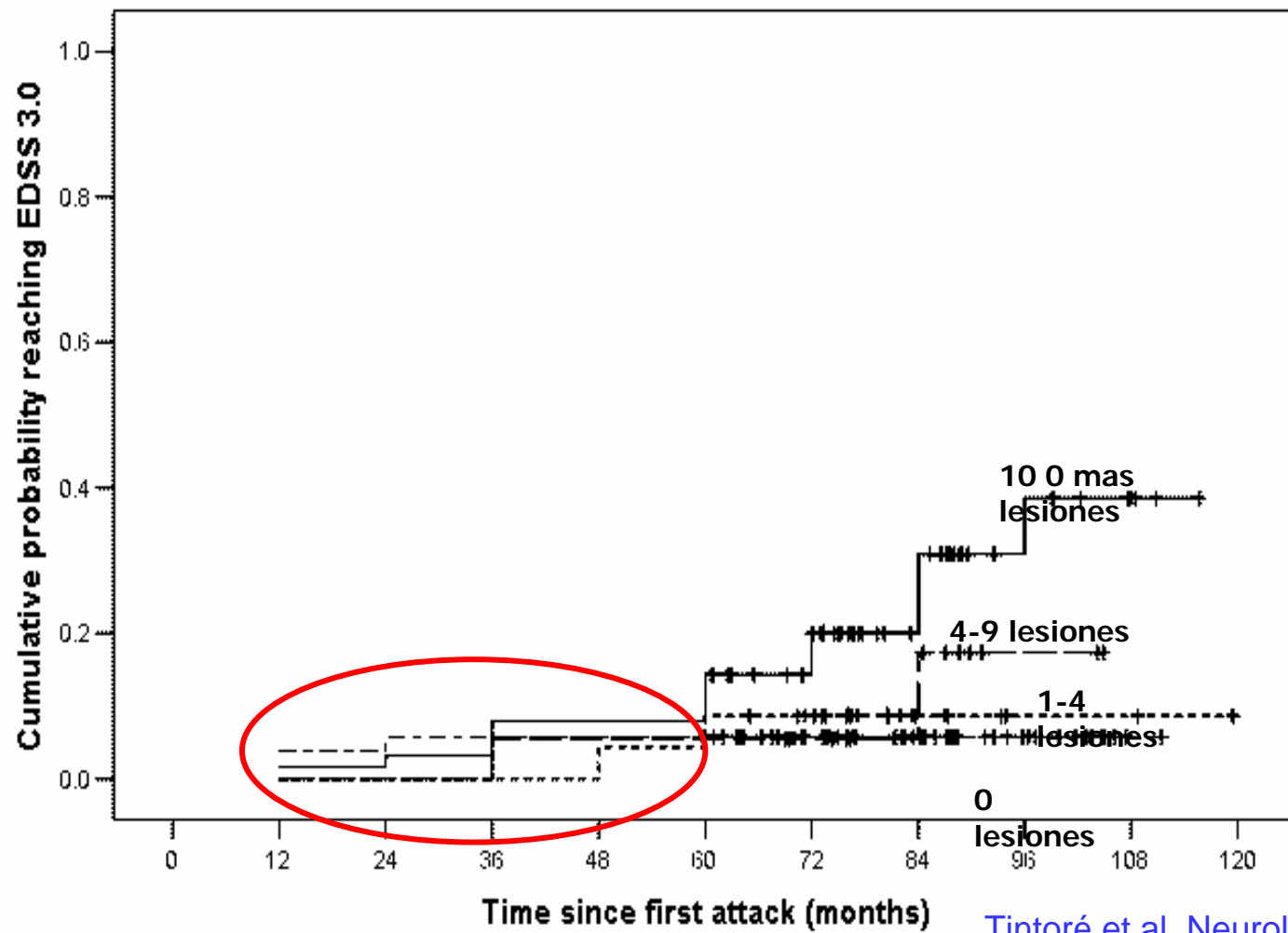
# RM BASAL.

## SCA: Evolución a EMCD

Nr. lesiones

	A (0)	B (1-3)	C (>3)
5 years Morrissey et al. 1993	60%	55%	85%
10 years O'Riordan et al. 1998	11%	79%	86%
15 years Brex et al. 2002	19%	89%	88%
20 years Fisniku L et al. 2006	20%	89%	88%

# Tiempo hasta EDSS 3.0



Tintoré et al. Neurology 2006

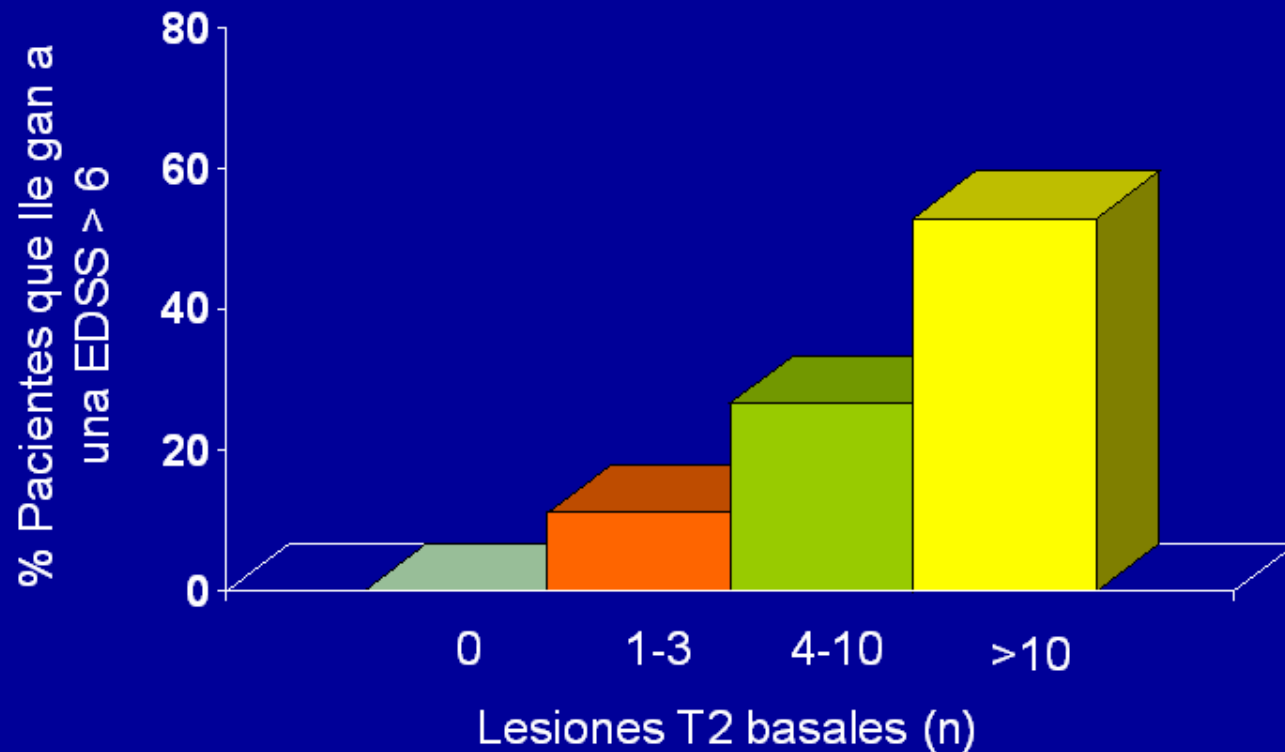
EDSS en el 5º año se correlaciona con nº de lesiones basales ( $r=0.43$ ,  $p<0.0001$ ).

# RESONANCIA MAGNETICA EN SCA

## Seguimiento a 14 años de CIS

8

- Los pacientes con más lesiones T2 en el PRIMER BROTE muestran mayor discapacidad tras 14 años



TRATAMIENTO

# Unidad multidisciplinaria de EM

## OBJETIVOS:

- ◆ Mejorar la asistencia a los pacientes de EM
- ◆ Facilitar el trabajo en equipo de distintos especialistas
- ◆ Impulsar proyectos de investigación
- ◆ Participar en aspectos docentes y de divulgación social

## UNIDAD DE EM

- Consultas externas
- Hospital de día:

Punción Lumbar

Tratamiento con Tysabri

Tratamiento del brote con corticoides

Estudios de nuevos fármacos: Laquinimod, BG12,  
Finategrast, Cladribina, Fingolimod

# Tratamiento de la Esclerosis Múltiple remitente-recurrente

## **Tratamiento del brote :**

a. IV: metilprednisolona (MTP) IV

0,5-1 g /día en 250 cc de suero fisiológico, a pasar en 2 horas, 3 a 5 días.

+/- pauta descendente de prednisona oral desde 1 mg/Kg/día, 2-3 semanas

b. Oral

1. prednisona oral en los brotes leves 1-1,5 mg/Kg/día 1 semana y descenso en 2-3 semanas

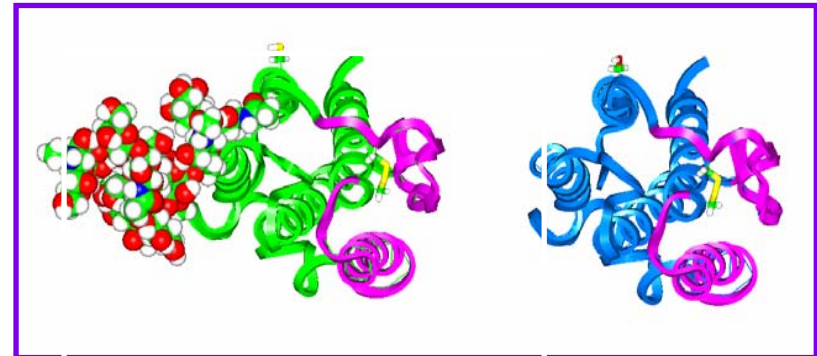
# Fármacos modificadores de la evolución de la enfermedad

• **INMUNOMODULADORES:** Sustancias capaces de modificar una o más funciones del sistema inmunológico y que sirven para reconstruir un sistema inmunológico dañado o alterado

- ◆ **IFN beta-1a subcutáneo**
- ◆ **IFN beta-1a intramuscular**
- ◆ **IFN beta-1b**
- ◆ **Acetato de glatiramero**

◆ **INMUNOSUPRESORES:**

- ◆ **Azatioprina**
- ◆ **Mitoxantrona**
- ◆ **Natalizumab**



## Forma de aplicación:

Interferon 1b (Betaferon, Extavia)	sc	3,5 veces/ semana
Interferon 1a (Rebif)	sc	3 veces/semana
Interferon 1a (Avonex)	im	1 vez /semana
Copaxone	sc	todos los días

# Efectos secundarios del IFN beta

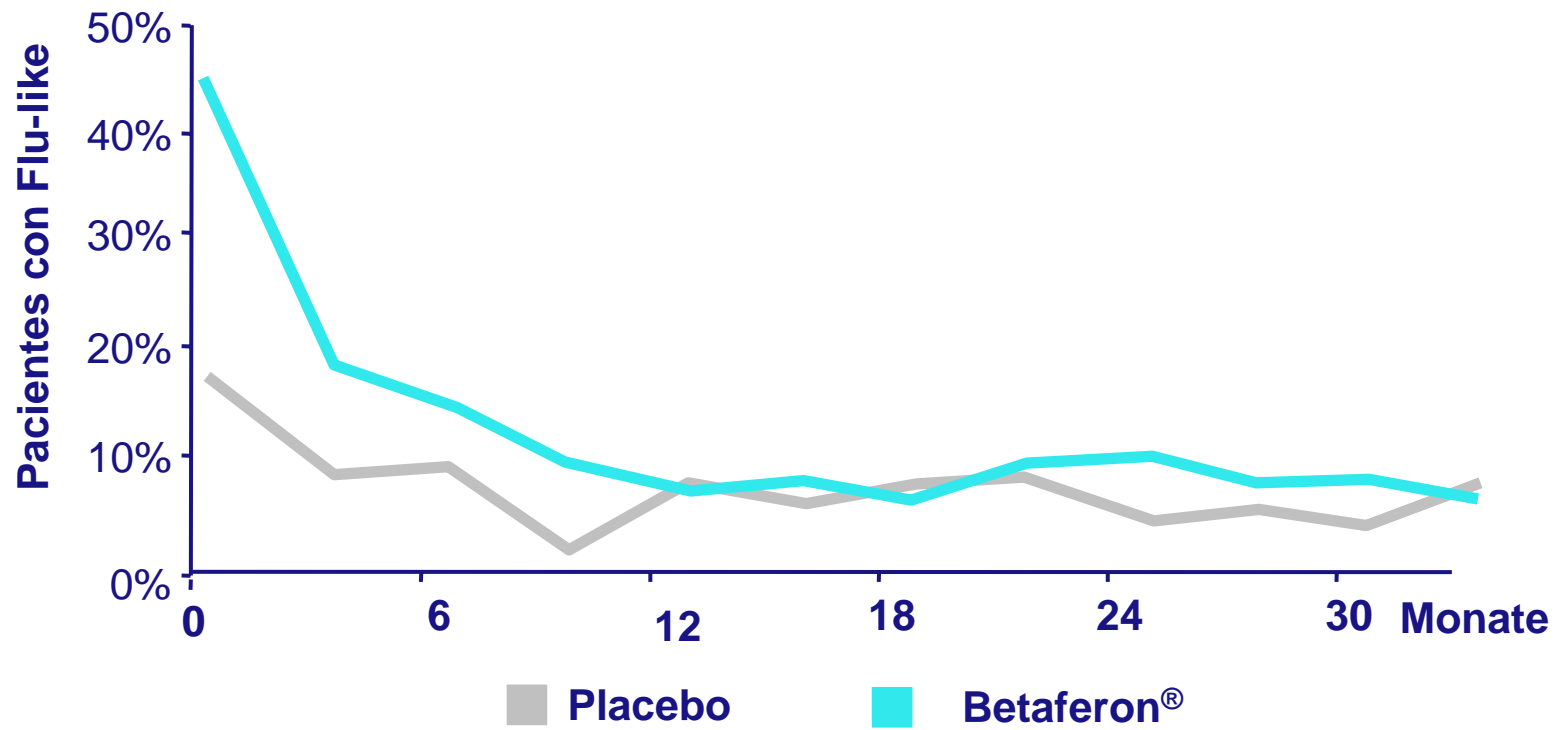
- ◆ **Sintomas gripales „flu-like“**



- ◆ **Reacciones en el lugar de la Inyección**



# Síntomas gripales



# INTERFERON BETA 1b sc (1993)

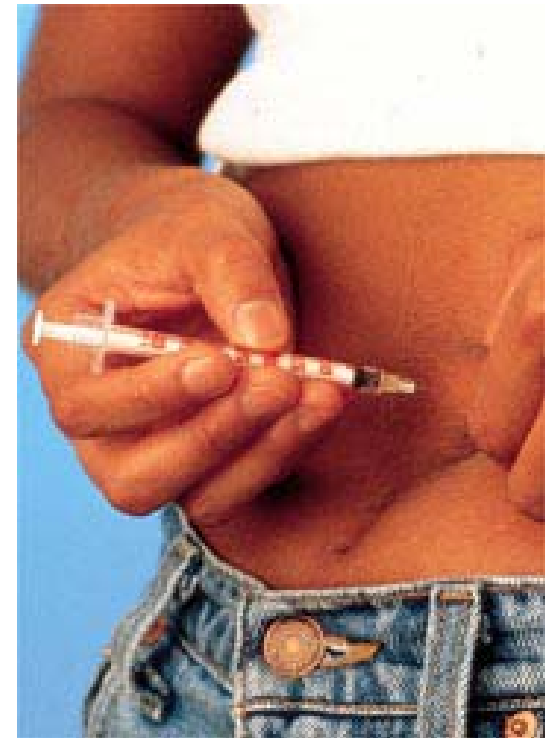


# BETAFERON ( subcutáneo)

Se aplica en días alternos

Nuevo autoinyector: Betaject Comfort

Aguja más pequeña



# INTERFERON BETA 1a sc (1996)



# RebiSmart™

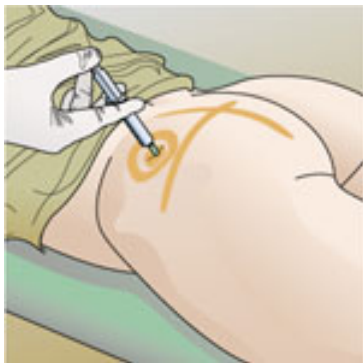
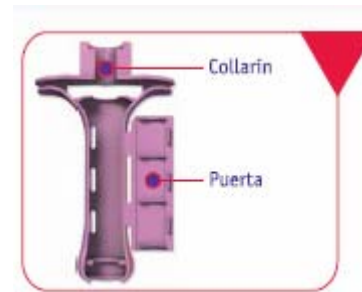


Extraer el cartucho vacío e insertar uno nuevo



Dispositivo de titulación  
para el tratamiento con  
Interferón beta-1a 30mcg IM

Es intramuscular y se  
inyecta una vez por  
semana



# EXTRACARE™

Nuevo servicio de asistencia personalizada a la comunidad de Esclerosis Múltiple.

## 900 15 40 40

12:00 am a 24:00 pm, todos los días de la semana, 365 días al año.

# EXTRACARE™

 NOVARTIS

**ExtraCare™ es un servicio gratuito de alto valor ofrecido por Novartis y dirigido a:**

- Neurólogos
- Enfermeras
- Pacientes
- Cuidadores
- Farmacéuticos hospitalarios

**Consta de:**



**Servicio de Atención Personalizada (Call Center):** un equipo especializado da respuesta a posibles dudas y permite la solicitud de materiales



Posibilidad de solicitud del **Servicio de Educación Sanitaria Especializada**, proporciona entrenamiento y formación



**Materiales de apoyo** diseñados para facilitar el inicio y el seguimiento del tratamiento con Interferón beta-1b



Solicitud de **reposición de materiales\***: entrega concertada de los elementos que se requieran

# Efectos secundarios del acetato de glatiramero

- ◆ **Reacciones en el sitio de inyección**
- ◆ **Lipodistrofia cutanea**
- ◆ **Reacciones sistémicas agudas**  
(dolor precordial, vasodilatación/  
enrojecimiento facial, palpitaciones/  
taquicardia o disnea)  
Eritema/exantema local



# Importancia del tratamiento precoz con dosis adecuadas desde el inicio

Editorial

Neurology 2001;56:1620

## **The cost of delaying treatment in multiple sclerosis**

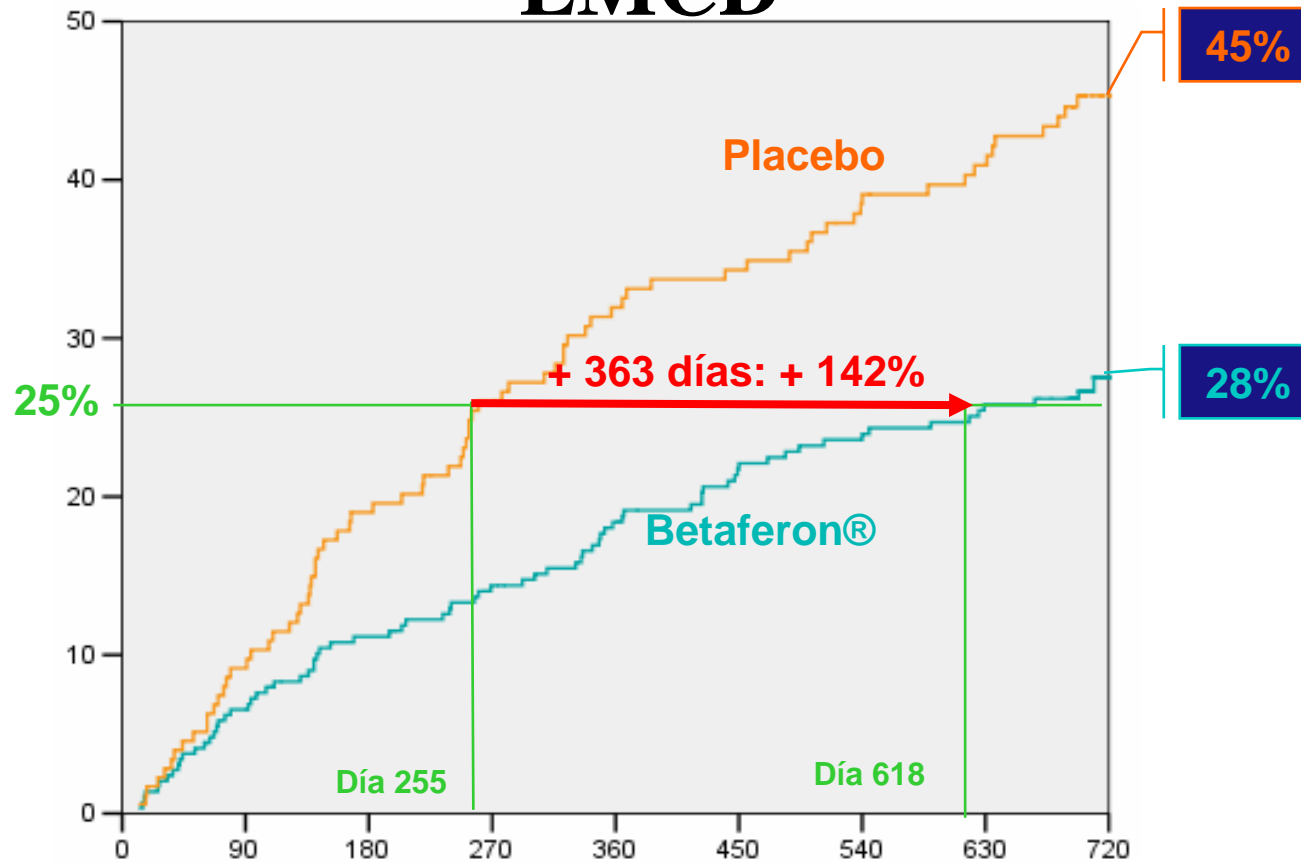
**What is lost is not regained**

Steven R. Schwid, MD; and Christopher T. Bever, Jr., MD

**El coste de retrasar el tratamiento en la  
Esclerosis Múltiple: lo que se pierde no se  
recupera"**

Schwid & Bever, *Neurology* 2001; 56:1620

# BENEFIT<sup>1</sup>: Betaferon® retrasa la conversión a EMCD



**IMPORTANTE:** El desarrollo de actividad neutralizante no se asoció a una disminución de la eficacia clínica durante el periodo del estudio de 2 años. <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Kappos et al. Neurology 2006; <sup>2</sup>Ficha técnica de Betaferon.

## **Tratamientos indicados para primer brote**

**AVONEX**

**BETAFERON**

**EXTAVIA**

**COPAXONE**

## **Tratamientos indicados para EMRR**

**AVONEX**

**REBIF**

**BETAFERON**

**TYSABRI**

**EXTAVIA**

**MITOXANTRONA**

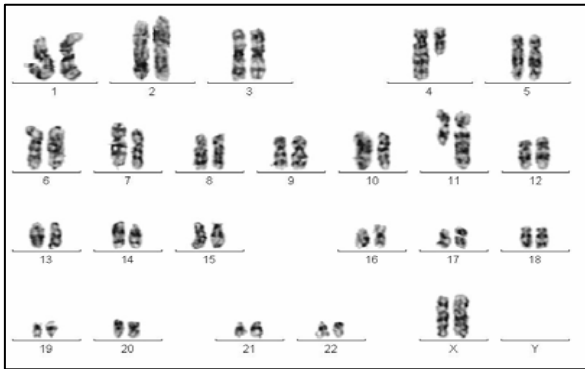
**COPAXONE**

**AZATIOPRINA**

# Mitoxantrona:

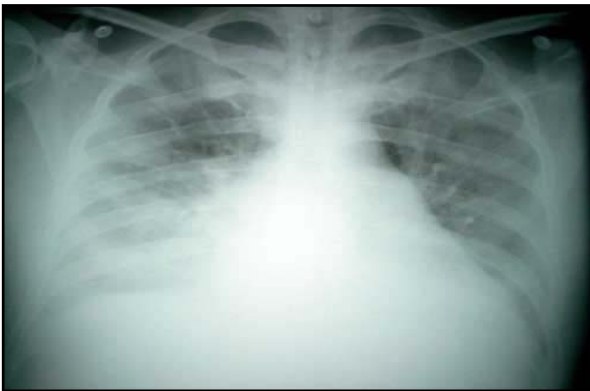
- ◆ EMRR y EMSP
- ◆ Edad 18-50 años
- ◆ EDSS  $\leq$  6.5
- ◆ Es un inmunosupresor potente aprobado para formas recurrentes-remittentes agresivas que no responden a inmunomoduladores y formas secundarias progresivas con brotes
- ◆ Sólo se administra intravenoso durante dos años

# Efectos secundarios graves



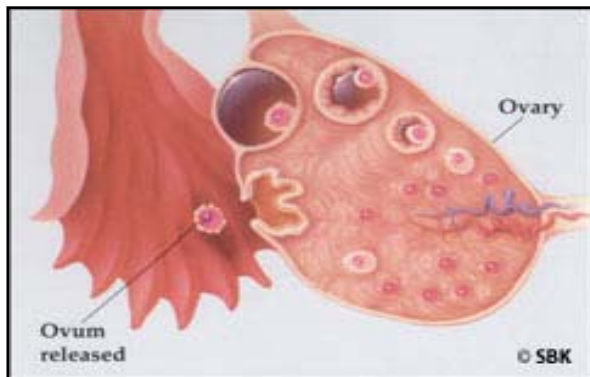
- Leucemia linfoblástica aguda relacionada con la terapia  $6,XX,t(4;11)(q21;q23)[20]$

Riesgo estimado: 0,07%



- Cardiopatía

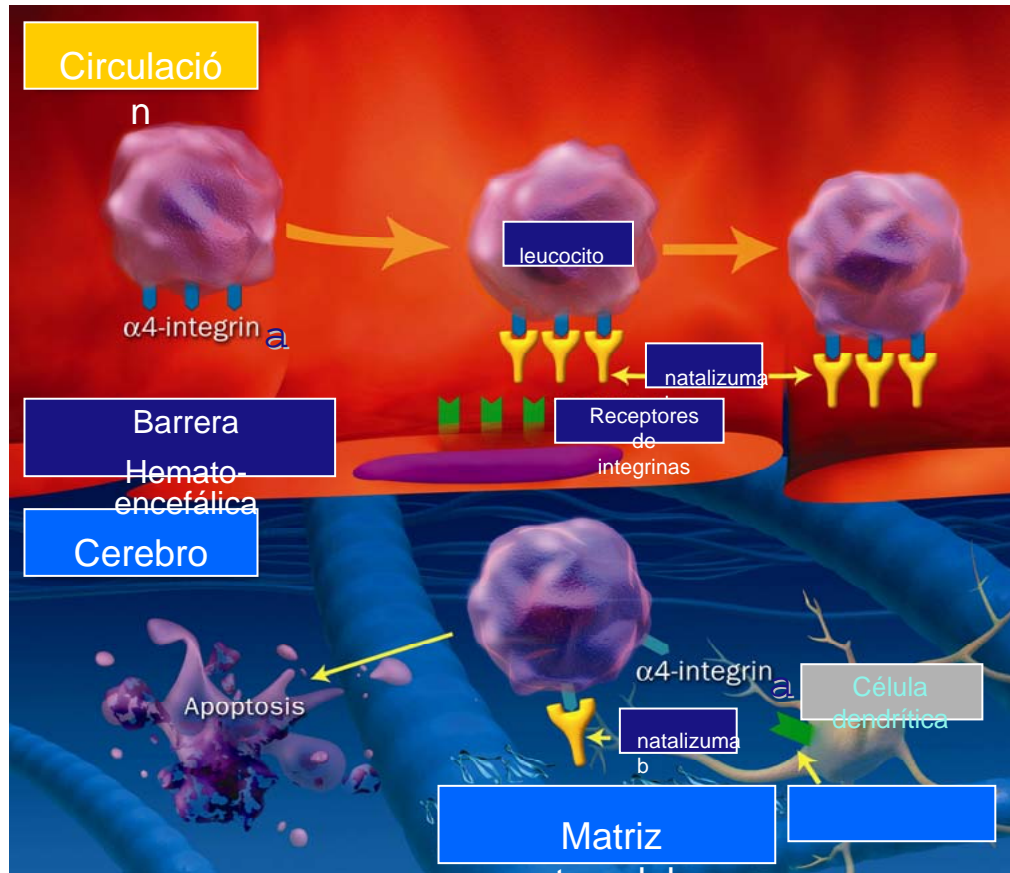
Riesgo estimado:0,1%



- Amenorrea

Riesgo estimado: 15%

# NATALIZUMAB



- Derivado de un anticuerpo monoclonal (mAb) de origen murino, que está humanizado.
- Disminuye inmunogenicidad y retiene potencia bloqueante.
- Bloquea la conexión de la 4 alfa integrina de los linfocitos con la VCAM del endotelio.
- Migran menos células T al SNC.

# NATALIZUMAB (TYSABRI)

Natalizumab se administra vía intravenosa en dosis fija de 300 mg

- Cada 4 semanas
- Diluido en 100 ml de suero salino
- En infusión de 1 hora de duración (velocidad 2 ml/min), seguido de 1 hora de observación. No debe administrarse mediante inyección en embolada.

# Indicación

## EMRR muy activa

Pacientes no responderes a un curso completo y adecuado de IFN $\beta$ :

≥1 brote en el año anterior mientras recibía tratamiento

Y

≥ 9 lesiones hiperintensas en T2 en una RM craneal

ó

≥ 1 lesión realizada con gadolinio

Pacientes con EMRR grave de evolución rápida:

≥ 2 brotes incapacitantes en un año

Y

≥1 lesiones realizadas con gadolinio en una RM craneal

ó

Incremento significativo de la carga de lesión en T2 en comparación con una RM anterior reciente

Tratamiento de la Esclerosis  
Múltiple Secundaria Progresiva

- **INMUNOMODULADORES:**

- ◆ **IFN beta-1a subcutáneo: REBIF**

- ◆ **IFN beta-1b : BETAFERON**

- ◆ **INMUNOSUPRESORES:**

- ◆ **Azatioprina: IMUREL**

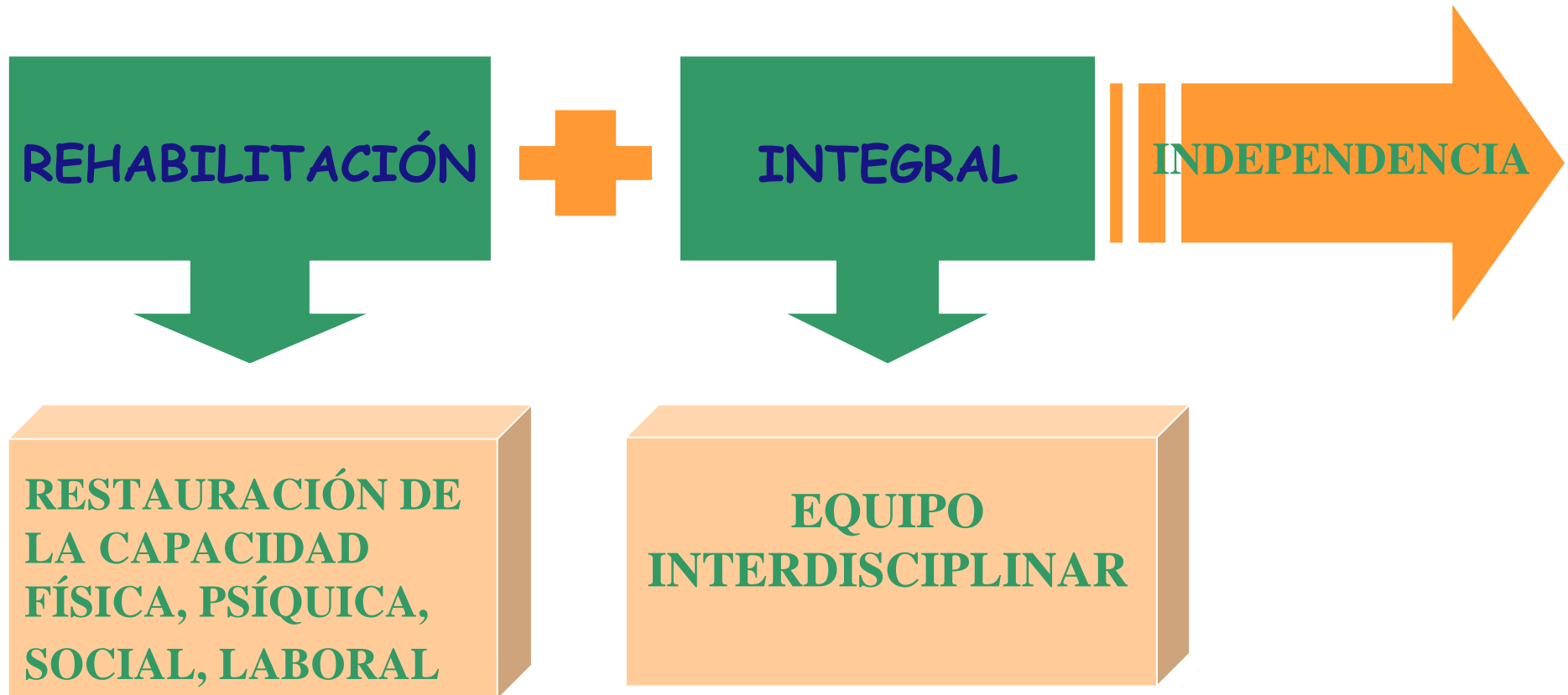
- ◆ **Mitoxantrona**

# Tratamiento de la Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva

- No hay tratamiento inmunomodulador
- Ensayo clínico con fingolimod
- Rehabilitación

# REHABILITACIÓN INTEGRAL

REHABILITACIÓN ≠ FISIOTERAPIA



# NUEVOS TRATAMIENTOS

- Administración oral
- Menos efectos secundarios
- Más neuroprotección y más específicos

# Cladribina oral

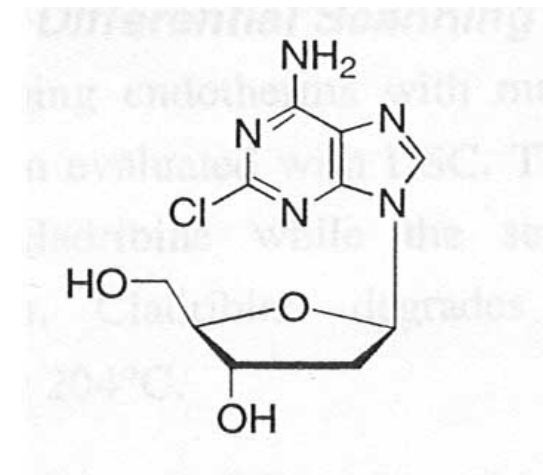
- ◆ Mecanismo de acción:

Efecto específico sobre linfocitos y monocitos. Depleción selectiva de linfocitos.

Reduce las citoquinas proinflamatorias

- ◆ Fármaco oral que se va a comercializar próximamente

- ◆ Se da en dos ciclos de 4-8 comprimidos dependiendo del peso del paciente





# Alemtuzumab (Campath™)

Diana terapéutica	CD52 (B-, T-, NK-Cells, Monocytes)
Nombres	Anti-CD52, Campath-1H®, MabCampath®
Racional	La depleción selectiva de linfocitos maduros retira las células potencialmente autorreactivas de la circulación
Mecanismo de acción	Depleción a largo plazo (>18 meses) de células T CD4+ y CD8+, que provoca la inhibición de la actividad inflamatoria del SNC.
Seguridad y tolerabilidad	Riesgo de enfermedad de Graves y Trombocitopenia idiopática de mal pronóstico

## **BG00012 ó fumarato**

- Es una medicación oral
- Usada para la psoriasis
- Se tolera bien
- Reduce los macrófagos en el SNC

# Laquinimod

- Es una medicación oral
- Se tolera bien
- Pocos efectos secundarios
- Disminuye el número de lesiones captantes en RM

# Objetivos del tto en el futuro

- Dos objetivos básicos y fundamentales:
  - ◆ Reparar el axón
  - ◆ Remielinización
- Los estudios en animales con **NOGO/LINGO** avanzan en esos objetivos