

**Tabla 1.** Fármacos modificadores de la enfermedad actualmente disponibles en España con indicación autorizada en esclerosis múltiple, según su vía de administración.

Vía de administración	Fármaco	Medicamento®	Posología	Indicación	Perfil beneficio-riesgo
Oral	Cladribina	Mavenclad	3,5 mg/kg.	EM recurrente muy activa.	Eficacia moderada-alta. Las comparaciones indirectas sugieren que la eficacia del fármaco podría asimilarse a la de otros medicamentos empleados en 2ª línea. Alternativa en pacientes refractarios a al menos un tratamiento modificador de la enfermedad y en los que no sea adecuado un cambio entre los medicamentos estándar de 1ª línea.  Antimetabolito análogo de desoxiadenosina que induce la apoptosis de los linfocitos al interferir en la síntesis de ADN. Las principales reacciones adversas de este inmunosupresor selectivo son linfocitopenia y herpes zóster.
	Dimetil fumarato	Tecfidera	120 mg/12 h durante 7 días; posteriormente, 240 mg/12 h <sup>1</sup> .	EM recurrente.	Eficacia moderada., similar a glatirámero. Comparaciones indirectas sugieren que puede ser igual de eficaz que fingolimod, si bien se recomienda en 1ª línea de tratamiento.  Antiinflamatorio, inmunomodulador y neuroprotector que activa la vía de señalización del factor Nrf2, inhibe la acción del NFκB y modula la función de células dendríticas promoviendo el cambio de Th <sub>1</sub> a Th <sub>2</sub> .  Perfil toxicológico tolerable, con eventos adversos de tipo gastrointestinal, rubefacción, elevación de enzimas hepáticas y citopenias (linfopenia y leucopenia).  También tiene eficacia en psoriasis.
	Fingolimod	Gilenya	1 cápsula/día.	EM recurrente con enfermedad muy activa que no haya respondido a un tratamiento completo con otro modificador de la enfermedad o con 2 o más brotes incapacitantes al año o más de 1 lesión en RM craneal.	Eficacia moderada-alta. Mayor reducción de la frecuencia de recaídas que glatirámero, interferón beta 1a y 1b, y placebo. Primera alternativa de administración oral, recomendado generalmente en 2ª línea de tratamiento.  Inmunomodulador del receptor 1 de la esfingosina-1-fosfato (S1P): actúa como antagonista funcional y hace a los linfocitos insensibles al S1P, bloqueando la señal bioquímica que induce su salida desde los órganos linfoides. La redistribución linfocitaria reduce la infiltración al SNC y, con ello, el riesgo de inflamación y lesiones en el tejido nervioso.  Perfil complejo de eventos adversos (linfopenia, edema macular, lesiones cutáneas precancerosas, hipotensión y bradicardia, potencial teratógeno). El riesgo de interrupción por problemas de seguridad requiere un control cuidadoso de los pacientes a lo largo del tiempo.

<sup>1</sup> La ingesta con alimentos o la reducción temporal (1 mes) de la dosis a 120 mg puede reducir los efectos adversos gastrointestinales y la rubefacción.

Vía de administración	Fármaco	Medicamento®	Posología	Indicación	Perfil beneficio-riesgo
	Teriflunomida	Aubagio	1 comprimido/día.	EM recurrente.	<p>Eficacia baja-moderada, similar a la de otras opciones de 1<sup>a</sup> línea (glatirámero, interferón beta).</p> <p>Inmunosupresor selectivo (metabolito de la leflunomida) que inhibe el enzima mitocondrial dihidroorotato-deshidrogenasa, reduciendo la síntesis <i>de novo</i> de bases nucleicas pirimidínicas y, con ello, la proliferación de los linfocitos B y T activados.</p> <p>La seguridad clínica no representa un problema importante; los eventos adversos más comunes se relacionan con toxicidad gastrointestinal (náuseas, diarrea) o hepática (elevación de enzimas), neutropenia, alopecia, o potencial teratógeno.</p> <p>Se emplea en el tratamiento de la artritis reumatoide.</p>
<b>Subcutánea</b>	Acetato de glatirámero	Copaxone	Diaria 3 veces/semana.	EM recurrente.	<p>Eficacia baja-moderada, similar –quizá ligeramente superior a largo plazo– a la de los interferones beta. Recomendado en 1<sup>a</sup> línea de tratamiento.</p> <p>Mezcla de péptidos sintéticos de la cual no se conoce su mecanismo de acción. Se ha sugerido que mimetiza a la proteína base de la mielina, provocando un efecto inductor de los linfocitos T supresores e inhibiendo el efecto de los antígenos anti-mielina del SNC al inhibir el efecto de los linfocitos T autorreactivos. Actúa también sobre las células dendríticas y regula las respuestas Th<sub>1</sub> y Th<sub>2</sub>.</p> <p>Fármaco bien tolerado, siendo las reacciones en el lugar de inyección (eritema, dolor, rubefacción, etc.) las manifestaciones más comunes de toxicidad. Frecuente reacción inmediata tras la inyección (vasodilatación, dolor torácico, disnea, palpitaciones o taquicardia).</p>
		Glatirámero Mylan	Diaria.	EM recurrente.	

Continúa en la siguiente página >

< Continúa de la página anterior

Vía de administración	Fármaco	Medicamento®	Posología	Indicación	Perfil beneficio-riesgo
	Interferón beta 1a	Rebif	22 mg/ 3 veces/día al inicio <sup>2</sup> ; si no se tolera, 44 mg 3 veces/semana de mantenimiento.	EM recurrente.	Eficacia baja-moderada. Recomendados en 1 <sup>a</sup> línea de tratamiento, dada su buena tolerabilidad. Los interferones son fármacos imunomoduladores que actúan, entre otros mecanismos, mediante la inhibición de metaloproteasas, regulación de las respuestas Th <sub>1</sub> y Th <sub>2</sub> y de la presentación de antígenos, actividades antivirales, etc. Perfil toxicológico –manejable por ajustes posológicos– caracterizado por la incidencia frecuente de síntomas de tipo gripal (dolores musculares, fiebre, escalofríos, sudoración, astenia, cefalea y náuseas), más acusados al inicio del tratamiento. Posible riesgo de síntomas neurológicos (hipertonia o debilidad muscular intensa) transitorios tras la administración.
	Interferón beta 1a pegilado	Plegridy	Inicio: 63 mcg, 94 mcg a los 14 días y 125 mcg el día 28, continuando con 125 mcg cada 2 semanas.	EM recurrente en adultos.	
	Interferón beta 1b	Betaferon	Inicio: 62,5 microgramos (0,25 ml) en días alternos e ir aumentando paulatinamente hasta una dosis de 250 microgramos (1,0 ml) en días alternos <sup>3</sup> .	EM recurrente, EMPS o pacientes con un evento desmielinizante con un proceso inflamatorio activo si precisa tratamiento con corticosteroides, se descarta otro diagnóstico y resulta tener un riesgo elevado de desarrollar EM.	
		Extavia			
<b>Intramuscular</b>	Interferón beta 1a	Avonex	1 vez/semana.	EM recurrente o con un evento desmielinizante con un proceso inflamatorio activo si precisa tratamiento con corticosteroides, se descarta otro diagnóstico y resulta tener un riesgo elevado de desarrollar EM <sup>4</sup> .	Eficacia baja-moderada. Recomendados en 1 <sup>a</sup> línea de tratamiento, dada su buena tolerabilidad. Los interferones son fármacos imunomoduladores que actúan, entre otros mecanismos, mediante la inhibición de metaloproteasas, regulación de las respuestas Th <sub>1</sub> y Th <sub>2</sub> y de la presentación de antígenos, actividades antivirales, etc. Perfil toxicológico –manejable por ajustes posológicos– caracterizado por la incidencia frecuente de síntomas de tipo gripal (dolores musculares, fiebre, escalofríos, sudoración, astenia, cefalea y náuseas), más acusados al inicio del tratamiento. Posible riesgo de síntomas neurológicos (hipertonia o debilidad muscular intensa) transitorios tras la administración.
		Rebif	Primer episodio desmielinizante: 44 mcg 3 veces/semana. Esclerosis múltiple en brotes: 44 mcg 3 veces/semana. En pacientes que no toleren esta dosis: 22 mcg 3 veces/semana.	Pacientes con un único episodio desmielinizante con proceso inflamatorio activo, si se han excluido los diagnósticos alternativos y si se determina que presentan un alto riesgo de desarrollar EM clínicamente definida.  Pacientes con EM en brotes.	

<sup>2</sup> Se incrementará progresivamente hasta que aparezca taquifiliaxia y se reduzcan las reacciones adversas.

<sup>3</sup> El periodo de escalado de la dosis puede modificarse si se presentan reacciones adversas significativas.

<sup>4</sup> Interrumpir si se considera EM progresiva.

Vía de administración	Fármaco	Medicamento®	Posología	Indicación	Perfil beneficio-riesgo
<b>Intravenosa</b>	Alemtuzumab	Lemtrada	Inicio: 12 mg/día 5 días. 2º ciclo (1 año después): 12 mg/día 3 días <sup>5</sup> .	EM recurrente remitente con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética.	Alta eficacia, superior a la de interferón beta-1a, incluso a largo plazo. Por sus riesgos de seguridad, se recomienda en 2ª línea, y como opción alternativa a natalizumab o fingolimod en esa 2ª línea.  Anticuerpo monoclonal específico anti-CD52, que actúa a través de la depleción de gran parte de la población de células B y T (limitando su efecto sobre las proteínas de la mielina de las neuronas) mediante la activación de citolisis dependiente de anticuerpos y mediada por el complemento.  Perfil de seguridad muy importante. Alta incidencia (30-40%) de eventos de tipo autoinmune potencialmente graves –particularmente de tipo tiroideo, trombocitopénico (púrpura trombocitopénica inmune) y renal (nefropatía)– y reacciones adversas cardiovasculares. Requiere estrictas medidas de monitorización.
	Mitoxantrona	EFG, Novantrone	12 mg/m <sup>2</sup> infusión intravenosa <sup>7</sup> (durante aproximadamente de 5 a 15 minutos) cada 3 meses.	EM recurrente remitente o secundaria progresiva muy activa refractaria al tratamiento inmunomodulador convencional.  En monoterapia o asociado a otros quimioterápicos frente a diferentes neoplasias (ver ficha técnica).	Eficacia moderada. Se debe considerar su uso tras el de otras alternativas con mejores perfiles de tolerabilidad.  Inmunosupresor no selectivo: antineoplásico análogo de antraciclinas que actúa como intercalante del ADN, promueve la deformación de la cadena e impide la progresión de la ARN polimerasa ADN-dependiente; inhibidor potente de la síntesis de ARN y de la topoisomerasa II.  Uso limitado por el riesgo de disfunción sistólica (12%) y del desarrollo de leucemia aguda de causa iatrogénica (0,8%).

Continúa en la siguiente página >

<sup>5</sup> Debe diluirse y perfundir la sol diluida durante 4 horas.

<sup>6</sup> Pretratamiento: corticosteroides antes de la administración los 3 primeros días de cada ciclo, pudiendo añadirse antihistamínicos y antipiréticos.

Se administrará también aciclovir desde el primer día y hasta un mes después como profilaxis del herpes.

<sup>7</sup> Debe diluirse previamente a su administración.

< Continúa de la página anterior

Vía de administración	Fármaco	Medicamento®	Posología	Indicación	Perfil beneficio-riesgo
	Natalizumab	Tysabri	300 mg infusión iv <sup>7</sup> durante 1 h cada 4 semanas.	EM recurrente con enfermedad muy activa que no haya respondido a un tratamiento completo con otro modificador de la enfermedad o con 2 o más brotes incapacitantes al año o más de 1 lesión en RM craneal.	<p>Alta eficacia. Mayor reducción de la tasa de recaídas que interferón beta-1a y 1b, mitoxantrona y glatirámero. Se considera como opción preferencial en 2<sup>a</sup> línea en casos refractarios a interferón beta o glatirámero.</p> <p>Anticuerpo monoclonal que inhibe selectivamente las moléculas de adhesión, uniéndose a la subunidad α4 de las integrinas humanas. Evita la penetración de los leucocitos activados al SNC inflamado y facilita con ello la reducción de la inflamación y de las lesiones neurológicas.</p> <p>Buena tolerabilidad general: los eventos adversos más frecuentes son mareos, náuseas, urticaria y temblores asociados a la perfusión. El riesgo, aunque infrecuente, de leucoencefalopatía multifocal progresiva por reactivación del virus JC limita su uso y requiere un seguimiento estricto de los pacientes. Sin grandes riesgos en pacientes negativos para el virus JC.</p>
	Ocrelizumab	Ocrevus	Inicialmente, 600 mg en 2 perfusiones de 300 mg separadas 2 semanas. <sup>8</sup> En adelante, 600 mg en perfusión iv cada 6 meses.	EM recurrente con enfermedad activa  EM primaria progresiva temprana que presenta actividad inflamatoria en pruebas de imagen.	<p>Alta eficacia. Superioridad frente a interferón beta-1a: alternativa de 2<sup>a</sup> línea –a natalizumab, fingolimod o alemtuzumab– en pacientes que no respondan a al menos 1 tratamiento modificador de la enfermedad de 1<sup>a</sup> línea. En casos de curso rápido y agresivo o factores de mal pronóstico, podría considerarse como opción de 1<sup>a</sup> línea.</p> <p>Primer tratamiento oficialmente autorizado para la EM progresiva primaria.</p> <p>Anticuerpo monoclonal específico anti-CD20, que se cree que actúa mediante la reducción del número y la función de las células B CD20+ (a través de la inducción de fagocitosis, de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos o del complemento, y de apoptosis), atenuando su efecto sobre las proteínas de la mielina de las neuronas.</p> <p>Perfil de seguridad similar al de otros inmunosupresores intravenosos (destacan reacciones relacionadas con la perfusión –picor, erupción cutánea, taquicardia o cefalea– e infecciones del tracto respiratorio superior). Pero las incertidumbres aún existentes sobre el riesgo de infecciones oportunistas y de carcinogenicidad a largo plazo restringen su uso a pacientes con formas activas de EMR.</p>

<sup>7</sup> Debe diluirse previamente a su administración.

<sup>8</sup> Pretratamiento para evitar reacciones relacionadas con la perfusión: corticosteroides (100 mg de metilprednisolona iv) aproximadamente 30 min antes de cada perfusión y un antihistamínico unos 30-60 min antes.