

“Efectividad y riesgos del tratamiento biológico con Natalizumab en Esclerosis Múltiple”



Universidad de Valladolid

TRABAJO FIN DE GRADO
GRADO EN MEDICINA
CURSO 2016-2017

Autora: Beatriz Rico Peñas
Tutora: Nieves Téllez Lara

Contenido

| | |
|--|----|
| TÍTULO..... | 3 |
| RESUMEN..... | 3 |
| ABSTRACT: | 3 |
| PALABRAS CLAVE | 4 |
| KEY WORDS | 4 |
| INTRODUCCIÓN..... | 4 |
| ¿Qué es la Esclerosis Múltiple (EM)? | 4 |
| Tratamiento EM | 4 |
| Tratamiento con Natalizumab..... | 8 |
| OBJETIVOS | 10 |
| MATERIAL Y MÉTODOS:..... | 10 |
| RESULTADOS:..... | 11 |
| Análisis demográfico descriptivo de la muestra | 11 |
| Valores basales | 12 |
| Suspensión de NTZ | 12 |
| Motivo por el que se suspende NTZ..... | 12 |
| Prueba T. Comparativa entre los que siguen y los que abandonaron NTZ..... | 13 |
| Descriptivos pacientes que han completado al menos 12 meses de seguimiento para evaluar la efectividad de NTZ..... | 13 |
| 1. Descriptivos situación clínica basal (al inicio de NTZ)..... | 13 |
| 2. Frecuencias | 14 |
| 3. Descriptivos situación clínica con NTZ | 14 |
| Cambios a los 2 años de NTZ en base a EDSS | 15 |
| NEDA..... | 15 |
| DISCUSIÓN: | 15 |
| CONCLUSIONES:..... | 17 |
| BIBLIOGRAFÍA:..... | 18 |

TÍTULO

“Efectividad y riesgos del tratamiento biológico con natalizumab en esclerosis múltiple”

RESUMEN:

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria de componente autoinmune, que produce neurodegeneración crónica. En la actualidad, no tiene ningún tratamiento curativo. Existen numerosos fármacos que intentan controlarla basándose en la reducción del número de brotes que presentan los pacientes. Son los fármacos modificadores de la enfermedad. Entre ellos, se encuentran los tratamientos biológicos como Natalizumab (NTZ), el primer anticuerpo monoclonal aprobado en 2006. Su mecanismo de acción consiste en bloquear la entrada del linfocito T autorreactivo activado al sistema nervioso central, provocando una inmunosupresión selectiva en este órgano. De ahí se derivan sus efectos beneficiosos y sus riesgos.

ABSTRACT:

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory disease with autoimmune component, which produces chronic neurodegeneration. At present, it has no curative treatment. There are numerous drugs that try to control it based on the reduction of number of outbreaks that patients present. They are the disease modifying drugs (DMDs). Among them are biological treatments such as Natalizumab (NTZ), the first monoclonal antibody approved in 2006. Its mechanism of action is blocking the entry of the activated T-reactive lymphocyte to the central nervous system, causing a selective immunosuppression in this organ. Hence their beneficial effects and risks are derived.

PALABRAS CLAVE

Esclerosis múltiple, tratamiento, terapia de inducción, escalada terapéutica, fármacos modificadores de la enfermedad (FMEs), fármacos biológicos, Natalizumab, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

KEY WORDS

Multiple sclerosis, treatment, induction therapy, therapeutic escalation, disease modifying drugs (DMDs), biological drugs, Natalizumab, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)

INTRODUCCIÓN:

¿Qué es la Esclerosis Múltiple (EM)?

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica y desmielinizante del Sistema Nervioso Central (SNC) que conduce a una neurodegeneración progresiva, afectando predominantemente a la sustancia blanca y principalmente a adultos jóvenes, siendo más prevalente entre las mujeres.

Aunque su etiopatogenia es desconocida, se considera una enfermedad inmunomediada causada por una respuesta autoinmune en individuos genéticamente predispuestos.

Diferentes estudios e investigaciones sobre la patología de la EM han implicado procesos autoinmunes en la progresión de la enfermedad, se cree que estos son mediados por linfocitos activados que atraviesan la barrera hematoencefálica y entran en el SNC causando inflamación localizada, desmielinización, gliosis y pérdida axonal. (1) Es decir, la presencia de linfocitos autorreactivos es un hecho decisivo en la desmielinización y daño tisular. Existen también procesos de reparación tisular endógenos que paulatinamente pierden su función y eficacia, dando lugar a una degeneración progresiva e irreversible.

Tratamiento EM

Los fármacos empleados en EM pueden agruparse según el objetivo terapéutico.

Se dispone de fármacos que limitan la intensidad y duración del brote agudo (glucocorticoides), fármacos utilizados para el tratamiento de los síntomas que produce la enfermedad (como espasticidad, temblor cinético urgencia miccional o incontinencia urinaria) y fármacos modificadores de la enfermedad, en los que se centra este trabajo. (2)

Sin embargo, y a pesar de éstos, la EM es una enfermedad neurodegenerativa para la que actualmente no existe ningún tratamiento con capacidad curativa. La forma remitente-recurrente de la enfermedad es la que principalmente se beneficia de los fármacos modificadores, disponiendo de varios tipos. Este tipo de tratamientos modificadores comenzaron a utilizarse en la década de 1990. El objetivo de todos ellos es reducir el número de brotes y lesiones nuevas en SNC, intentando disminuir la posible clínica residual y por tanto restringir la discapacidad que estas recaídas producen.

Es significativo tener en cuenta la seguridad farmacológica a largo plazo así como los perfiles de tolerabilidad de los tratamientos en la selección y el transcurso terapéutico al utilizar los fármacos modificadores de la enfermedad. Cada uno de estos fármacos presenta un mecanismo de acción diferente y, por tanto, también una eficacia, seguridad y riesgos particulares.

Los fármacos utilizados para modificar el curso de la enfermedad, aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) y la EMA (Agencia Europea del Medicamento) pueden clasificarse, en función perfil riesgo-beneficio en fármacos de primera o de segunda línea. Los de primera línea son INF beta 1a, INF beta 1b, acetato de glitaramero, dimetilfumarato y teriflunomida. Fármacos como natalizumab, fingolimod y alentuzumab son formalmente fármacos de segunda línea aunque su uso se amplía a primera, en paciente con formas agresivas de inicio de la enfermedad. Otros como mitoxantrone y azatioprina, quedan relegados a una tercera línea.

| FÁRMACO | LÍNEA | USO CLÍNICO |
|----------------|--------------|--------------------|
|----------------|--------------|--------------------|

| | | |
|----------------------------------|----------------|--|
| INF β 1a INF β 1b | 1 ^a | 1 ^a |
| Acetato de glitaramero | 1 ^a | 1 ^a |
| Dimetil fumarato | 1 ^a | 1 ^a |
| Teriflunomida | 1 ^a | 1 ^a |
| Alentuzumab | 1 ^a | 2 ^a |
| Fingolimod | 2 ^a | 2 ^a Si actividad elevada 1 ^a Línea |
| Natalizumab | 2 ^a | 2 ^a Si actividad elevada 1 ^a Línea |
| Mitoxantrone | 2 ^a | 3 ^a |
| Azatioprina | 2 ^a | 3 ^a |

A falta de datos más concluyentes y definitivos, son muchos los trabajos experimentales que defienden estrategias terapéuticas basadas en el inicio temprano del tratamiento después de la confirmación del primer episodio clínico de EM. Diferentes ensayos clínicos aleatorizados realizados con los fármacos modificadores de enfermedad tras un primer brote, demostraron una reducción de la tasa de recaída y de la imagen de enfermedad en resonancia magnética. Sopesando la duración de estos ensayos, con una media de dos años, y el escaso porcentaje de pacientes afectados de EM que anualmente evoluciona a la forma secundaria progresiva, los resultados de estos estudios son incapaces de evaluar el impacto de los fármacos en la progresión hacia la discapacidad que no está relacionada con las recaídas. (3)

En el tratamiento de la EM se pueden emplear dos estrategias terapéuticas diferentes, ambas, ampliamente utilizadas. Son la escalada terapéutica y la terapia de inducción.

La escalada terapéutica consiste en comenzar el tratamiento por los fármacos de menor potencia pero de mayor seguridad cambiándolos por otros más potentes, pero menos seguros en caso de que se confirme falta de eficacia por presencia de actividad clínica o radiológica.

Para ello se comienza con la utilización temprana de los fármacos modificadores de enfermedad de primera línea. Si estos no son efectivos se cambian por los fármacos de segunda línea como natalizumab, fingolimod y mitoxantrone. Mientras que se continúa con los tratamientos de primera línea cuando la enfermedad está estable.

La clave de la terapia de escalada terapéutica es la identificación de pacientes con respuestas subóptimas al tratamiento (3), dado que los fármacos de segunda línea tienen un peor perfil de seguridad se reservan para los pacientes refractarios o no respondedores a fármacos de primera línea.

Un aspecto complejo es definir “fracaso terapéutico” y reconsiderar el esquema de tratamiento. El segundo desafío es decidir por qué opción terapéutica optamos tras el fracaso de un primer tratamiento.

En este sentido cambiar un fármaco por otro de la misma clase, en primera línea, es una opción razonable en pacientes en los que el cambio de fármaco es necesario debido a un problema de tolerabilidad, seguridad o adherencia al tratamiento. Si el motivo del cambio es el fracaso por falta de efectividad se opta por fármaco más potente, y en ese caso se suele ir a buscar una segunda línea. (4)

La terapia de inducción se basa en la utilización de fármacos de potencia y riesgo elevados desde el comienzo del tratamiento. Generalmente se aplica a pacientes en los que la actividad de la enfermedad, desde un inicio, es muy elevada y agresiva.

La inducción apoya el uso temprano de inmunosupresores seguidos de un tratamiento de mantenimiento a largo plazo basado, generalmente, en el uso de agentes inmunomoduladores.

La terapia de inducción está en debate, ya que se ha observado que un subtipo de paciente con EM requiere un tratamiento agresivo, que consiste en la utilización de fármacos de segunda línea desde el inicio de la enfermedad. Sin embargo la falta de pruebas definitivas en relación a los factores pronósticos en las primeras fases de la enfermedad dificulta la selección de estos pacientes. La FDA y la EMA autorizaron fármacos de segunda línea, como Natalizumab, en pacientes que presentan cursos clínicos especialmente agresivos. Por su parte, la EMA autorizó el uso de natalizumab y fingolimod independientemente de los tratamientos previos en pacientes con rápida evolución en EM remitente-recurrente severa. La forma severa de la enfermedad se define como dos o más recaídas incapacitantes en 1 año, y con una o más lesiones que captan gadolinio en resonancia magnética cerebral o un incremento significativo en T2 comparada con una imagen previa reciente. (3)

Por tanto, la elección del tratamiento se fundamenta en la eficacia, seguridad y efectos secundarios que presentan los diferentes fármacos.

Tratamiento con Natalizumab

¿Qué es natalizumab?

Es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante antagonista selectivo de la molécula de adhesión dirigido por integrina (VLA-4).

Se une específicamente a integrinas expresadas en la superficie de leucocitos, a excepción de neutrófilos.

Como resultado impide el paso de los leucocitos a través de la barrera hematoencefálica. Esto produce una serie de cambios fenotípicos en la composición inmune de la sangre periférica.

Ensayos clínicos con Natalizumab han demostrado que el fármaco es muy eficaz. Los efectos visibles en la práctica clínica se han traducido en una reducción de las recaídas, retraso en la progresión de la enfermedad y mejoría

en las imágenes de resonancia magnética en pacientes con EM remitente-recurrente. (5)

Como contrapartida la exposición a Natalizumab a largo plazo incrementa el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una infección oportunista causada por el John Cunningham virus o virus JC, que puede reactivarse en pacientes que están inmunocomprometidos, por lo que los pacientes en tratamiento con natalizumab deben someterse a controles periódicos.

Los factores de riesgo para el desarrollo de LMP en pacientes de EM tratados con Natalizumab incluyen la presencia de anticuerpos positivos anti-JVC, uso previo de inmunosupresores y un periodo superior a 24 meses (1) de tratamiento con Natalizumab. Dado que los anticuerpos anti-JVC se encuentran en el 50-60% de la población general (1), se aconseja estratificar a los pacientes para el tratamiento de acuerdo a la condición anti-JCV y otros factores de riesgo. El riesgo de LMP debe ser calificado como alto, medio o bajo según la presencia o ausencia de estos factores. Aunque la presencia de anticuerpos anti-virus JC es un hallazgo significativo, no debe considerarse una contraindicación absoluta para el natalizumab. La presencia de estos tres factores de riesgo, antes citados, incrementa el riesgo de LMP en torno a 20 veces (1) si se compara con tener una determinación positiva de anticuerpos anti-JCV de forma aislada. Si en la determinación de anticuerpos JCV se obtiene un resultado negativo, el riesgo es 100 veces (1) mayor.

Además, se recomienda que los pacientes en tratamiento con natalizumab que tengan resultados negativos para anticuerpos anti-JCV repitan la determinación cada seis meses, ya que las tasas de seroconversión se estiman entre el 2,0% y el 14,5% (1) por año.

Previamente al comienzo del tratamiento, se debe disponer de pruebas de laboratorio e imágenes de resonancia magnética con el objetivo de proporcionar un seguimiento adecuado.

De la práctica clínica se han extraído dos conclusiones especialmente importantes: el inicio precoz con natalizumab es más eficaz que su uso en etapas más tardías, donde se utiliza como fármaco o terapia de rescate. Del

mismo modo el cambio a natalizumab es más eficaz que realizar el cambio entre inmunosupresores diferentes.

No obstante, el potencial riesgo que asocia, de desarrollo de LMP, nos obliga a seleccionar muy bien los pacientes candidatos, para iniciar el fármaco, cuando es necesario, y para retirarlo cuando el riesgo supera al beneficio.

En este contexto hemos desarrollado un estudio que describe nuestra práctica clínica con el uso de natalizumab en pacientes con esclerosis múltiple.

OBJETIVOS

- Analizar en la práctica clínica habitual el uso de Natalizumab en esclerosis múltiple, como tratamiento o primera o segunda línea.
- Describir la efectividad del fármaco Natalizumab
- Analizar los motivos de retirada del fármaco

MATERIAL Y MÉTODOS:

Para la realización de este trabajo ha sido necesaria la elaboración de una base de datos con los pacientes en tratamiento con natalizumab en la consulta de patología desmielinizante del Hospital Clínico Universitario de Valladolid así como revisar una serie de artículos relacionados con la enfermedad. Esta información ha permitido realizar un análisis demográfico posterior de la muestra obtenida para poder obtener la información necesaria para cumplir los objetivos establecidos. Para la elaboración de la base de datos es necesario realizar una revisión de las historias clínicas y seleccionar a los pacientes mediante los siguientes métodos de inclusión:

- pacientes de la unidad de enfermedades desmielinizantes del HCUV
- seleccionar los pacientes que están con el tratamiento biológico a estudio (NTZ, Natalizumab)

En esa base de datos se recogerá información sobre motivo de inclusión en Natalizumab, tratamientos previos, efectividad clínica (escala EDSS) y radiológica del fármaco, toxicidad y motivos de retirada si fuera el caso.

Posteriormente, se realiza un estudio observacional con un análisis retrospectivo y transversal de datos recogidos prospectivamente en la base de datos de la consulta de patología desmielinizante.

A partir del análisis de estas variables y con los datos obtenidos, se expondrán una serie de resultados y conclusiones centradas en datos de efectividad y seguridad según práctica clínica habitual.

Para poder abordar este proceso fue necesario revisar una serie de artículos fundamentalmente relacionados con la patología general de la Esclerosis Múltiple, los tratamientos utilizados como modificadores de la enfermedad y de forma más específica aquellos centrados en Natalizumab, permitiendo profundizar en el conocimiento sobre la patología y tratamientos disponibles. Para poder encontrar los artículos necesarios fueron de gran relevancia bases de datos con publicaciones medicas como IBECS (Índice bibliográfico español en ciencias de la salud), Dialnet y Medline. Algunas publicaciones consultadas también pertenecían a Elsevier y The New England Journal of Medicine.

RESULTADOS:

Análisis demográfico descriptivo de la muestra

| Variables | Media | Mediana | Rango | DS |
|--|--------|---------|-----------|--------|
| Edad pacientes | 38.437 | - | 22.8-52.4 | 7.55 |
| EDSS | 3.109 | 3.0 | (0-6.5) | 1.6260 |
| Tiempo evolución EM | 12.459 | | 2.3-26.8 | 6.09 |
| Tasa Brotes durante los 2 años previos a NTZ | 1.16 | | 0-3.5 | 0.7482 |
| Tasa Brotes durante el año previo a NTZ | 1.660 | | 0-5 | 1.061 |
| Nº ttos antes de pasar a NTZ | 1.59 | | 0-4 | 0.972 |

Valores basales

| | VARIABLES | PORCENTAJE VALIDO |
|-------------------------|----------------------|-------------------|
| Sexo | Hombres | 29.1 |
| | Mujeres | 70.9 |
| Tipo EM | Remitente-Recurrente | 89.1 |
| | Primaria progresiva | 10.9 |
| Motivo Cambio tto a NTZ | Ineficacia | 94.0 |
| | Toxicidad | 4.0 |
| | Otros | 2.0 |
| Actividad RM preNTZ | NO | 38.8 |
| | SI | 61.2 |

Suspensión de NTZ (N=21)

| | Porcentaje Valido |
|------------------|-------------------|
| Continúa con NTZ | 61.8 |
| Abandona NTZ | 38.2 |

Motivo por el que se suspende NTZ

| | Porcentaje Válido |
|-----------------------------------|-------------------|
| Falta de seguridad: riesgo LMP | 38.1 |
| Falta de seguridad: otros motivos | 14.3 |
| Falta de efectividad | 47.6 |

Prueba T. Comparativa entre los que siguen y los que abandonaron NTZ

| Prueba de Levene | Prueba T | | |
|------------------|----------|-------------|------------------------|
| 0.002 | IC | Valor Alpha | Sig. (bilat) = Valor p |
| | 95% | 0.05 | 0.001 |

Descriptivos pacientes que han completado al menos 12 meses de seguimiento para evaluar la efectividad de NTZ (n=40)

| | Media | Rango | DS |
|------------------|--------|-----------|--------|
| Edad pacientes | 38.233 | 22.8-52.4 | 7.5158 |
| EDSS BASAL | 2.925 | (0-6.0) | 1.5793 |
| Tiempo evolución | 13.120 | 3.5-23.8 | 5.83 |

1. Descriptivos situación clínica basal (al inicio de NTZ)

| | Media | | Rango | | DS |
|----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------|
| | 2 años preNTZ | 1 año prevNTZ | 2 años preNTZ | 1 año prevNTZ | |
| Tasa brotes | 1.171 | 1.684 | 0-3.5 | 0-5 | 0.737 7 |
| EDSS basal | 2.925 | | 0-6.0 | | 1.5793 |
| Nº tto previos a NTZ | 1.51 | | 0-4 | | 0.930 |

2. Frecuencias

| | VARIABLES | PORCENTAJE VALIDO |
|---------------------------------------|----------------------|-------------------|
| Sexo | Hombres | 30.0 |
| | Mujeres | 70.0 |
| Tipo EM | Remitente-Recurrente | 92.5 |
| | Primaria progresiva | 7.5 |
| Motivo del cambio de tto previo a NTZ | Ineficacia | 97.3 |
| | Toxicidad | 2.7 |

3. Descriptivos situación clínica con NTZ

| | Media | | Rango | | DS | |
|-----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
| | 1 año con NTZ | 2 años con NTZ | 1 año con NTZ | 2 años con NTZ | 1 año con NTZ | 2 años con NTZ |
| Tasa brotes | 0.125 | 0.125 | 0-1 | 0-1 | 0.335 | 0.25 |
| EDSS | 2.587 | 2.597 | 0-6.5 | 0-6.0 | 1.6828 | 1.6811 |
| Gadolinio en RM | 0.03 | 0.00 | 0-1 | 0-0 | 0.160 | 0.00 |

| | Media | Rango | DS |
|------------------------------|--------|-------------|--------|
| Cambio EDSS 1 año NTZ- basal | -0.337 | -4 .0 – 1.5 | 0.9295 |
| Cambio EDSS 2 año NTZ- basal | -0.222 | -4.0 – 2.5 | 1.2215 |

Cambios a los 2 años de NTZ en base a EDSS

| | Porcentaje válido |
|--------------------------|-------------------|
| Empeoran | 22.5 |
| Mejoran o se estabilizan | 77.5 |

NEDA: libres de enfermedad, sin brotes, sin progresión de EDSS y sin actividad en RM

| | Porcentaje válido |
|---------|-------------------|
| No NEDA | 27.5 |
| Sí NEDA | 72.5 |

DISCUSIÓN:

La muestra del estudio realizado representa la ya conocida distribución poblacional habitual, predominando en una población joven y de sexo femenino. La forma más frecuente de enfermedad es el tipo remitente-recurrente suponiendo el 89.1% de los pacientes a estudio. La edad media de los pacientes de la muestra es de 38.437+/- 7.55 años, la EDSS (escala que valora clínicamente la expansión de la discapacidad debida a la enfermedad) media es de 3.1, similar a la mediana que es 3; su rango es de 0 a 6.5. El tiempo medio de evolución de la enfermedad de los pacientes en tratamiento con Natalizumab (NTZ) es de 12.5+/- 6 años.

Todos los pacientes a estudio tuvieron al menos un tratamiento previo. El 94 % comenzaron con NTZ por ineficacia de las terapias hasta entonces utilizadas, teniendo el 61.2% actividad en RM durante el periodo que precedió al inicio del tratamiento biológico. La tasa de brotes en el año previo al inicio de NTZ (1.660) es mayor que la tasa registrada en los dos años anteriores (1.16), es decir durante el año anterior al inicio del tratamiento biológico hay mayor actividad de la enfermedad

De todos los paciente que comenzaron el tratamiento con NTZ, el 38.2% tuvo que suspenderlo. De ellos, el 47.6% de los pacientes analizados no mostró efectividad a NTZ mientras que el riesgo de desarrollar LMP supuso motivo de retirada del fármaco para el 38.1%.

Al comparar el curso de la enfermedad en el tiempo entre los pacientes que abandonaron NTZ y los que completaron el tratamiento al menos un año se observa que sí existen diferencias estadísticamente significativas entre dos grupos participantes de manera que se acepta que los pacientes en tratamiento con NTZ mejoran o se estabilizan

Los pacientes que han completado al menos 12 meses de tratamiento con NTZ tienen una edad media de 38.2 años y una EDSS media al inicio del tratamiento de 2.925. El fármaco está siendo utilizado en pacientes con una evolución media de 13.12 +/- 5.83 años. Siendo también más prevalente en las mujeres, más frecuente el tipo remitente-recurrente y el motivo de inicio con NTZ la falta de respuesta tratamientos previos.

La descripción de la situación clínica con NTZ sitúa la tasa de brotes en 0.125 igualándose en el primer y segundo año de tratamiento con NTZ, de manera que se estabiliza y se reduce a la vez con respecto a la tasa de brotes en los años previos a NTZ (1.171 y 1.684).

La EDSS media al año de tratamiento fue de 2.587 (DS=1.6828) y a los 2 años se situó en 2.597 (DS=1.6811). En comparación con la EDSS previa a NTZ (2.925) ésta también se redujo, 0.337 con respecto al año previo y 0.222 respecto a los dos años anteriores.

No observamos actividad en RM a los dos años de NTZ.

De manera que el 77.5% de los pacientes en tratamiento con NTZ durante 2 años mejoran o estabilizan su EDSS.

Al valorar la NEDA (Not Evidence of Disease Activity) o pruebas de actividad de la enfermedad en los pacientes que completan al menos un año de tratamiento, 72.5% están libres de enfermedad sin brotes, sin progresión de EDSS y sin

actividad en RM. Es el dato de efectividad más importante que se puede extraer.

CONCLUSIONES:

- La EDSS se reduce una media de 0.5 puntos con NTZ
- Mayor tasa de brotes antes del tratamiento con NTZ
- La mayoría de los pacientes que comenzaron el tratamiento con NTZ tuvieron una media de 1.59 tratamientos previos no eficaces ya que:
 - más del 60% presentaban actividad en las RM realizadas como control
 - Tasa de brotes 1.660 en el año previo a NTZ
- El 61.8% Continúa con NTZ
- Entre los motivos de abandono:
 - 47.6% por falta de efectividad
 - 38.1 por riesgo de LMP
- Al comparar los pacientes que siguieron con NTZ y los que abandonaron el fármaco se puede concluir que los pacientes en tratamiento mejoran o se estabilizan.
 - La tasa de brotes se estabiliza en 0.125.
 - La tasa de brotes se reduce con respecto a la basal (1.6)
 - La EDSS también se redujo con respecto a la situación previa a NTZ
 - El 77.5% de los pacientes en tratamiento con NTZ durante 2 años mejoran o estabilizan su EDSS
 - No se observa actividad en RM durante los dos años posteriores al inicio de NTZ
- NTZ consigue que el 72.5% estén libres de enfermedad
- Se puede concluir que NTZ es un fármaco de gran efectividad en tratamiento de EM RR.
- A pesar de su elevada toxicidad los pacientes no desarrollan LMP.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Du Pasquier RA, Pinschewer DD, Merkler D. Immunological Mechanism of Action and Clinical Profile of Disease-Modifying Treatments in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. [Internet]. 2014 [Citado 9 Abr 2017]; 28. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40263-014-0160-8/fulltext.html>
2. Esclerosis Múltiple. *PAM* [Internet]. 2015. [cited 14 May 2017]; 39(384): 452-468. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5142164>
3. Fenu.G, Lorefice.L, Frau F, Coghe G.C, Marrosu M.G, Cocco E. Induction and Escalation Therapies in Multiple Sclerosis. 2015; 14 (1): 26-34.
4. Dörr J, Friedemann Paul. The Transition From First-Line to Second-Line Therapy in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2015; 17 (25): 3-12.
5. Fernández .O, García-Merino J.A., Arroyo R,. Álvarez-Cermeño J.C, Izquierdo G, Saiz A, et al. Spanish consensus on the use of natalizumab (Tysabri®)-2013. *Neurol*. [Internet]. 2015[cited 29 Abr 2017]; 30 (5): 302-14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24360652>
6. Izquierdo Ayuso. G. Esclerosis Múltiple. *TiemMedic* [Internet]. 2002 [cited 14 Mar 2017]; (589): 34-48. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3742955>
7. Ríó J, Montalbán. X. Current description of multiple sclerosis. *Med Clin (Barc)*. [Internet]. 2014 [cited 14 May 2017]; 3: 3-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25732942>
8. Horga .A, Tintoré. M. Natalizumab para la esclerosis múltiple remitente-recurrente. *Neurol*. [Internet] 2011; [cited 9 Abr 2017]; 26(6):357-68. Disponible

en: <http://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-natalizumab-esclerosis-multiple-remitente-recurrente-S0213485310002902>

9. Rieckmann P. Concepts of induction and escalation therapy in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009; [cited 9 Abr 2017]; 277 (1): S42-S45.

10. Wingerchuk. DM and Carter. JL. Multiple Sclerosis: Current and Emerging Disease Modifying Therapies and Treatment Strategies. *Mayo Clin Proc*. 2014; [cited 18 Abr] 89(2):225-240

11. Zuberbuhler P. Efecto del natalizumab sobre la actividad de la enfermedad clínica y radiológica en la esclerosis múltiple: un análisis retrospectivo del estudio Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM). *Neurologia Argentina*. [Internet] 2010; [cited 6 May] 2 (1). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-efecto-del-natalizumab-sobre-actividad-S0325093810700143>

12. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *European Journal of Neurology*. [Internet] 2006 [cited 26 Mar] 13 (7): 700-722. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2006.01342.x/full>

13. Hemmer B and Hartung HP. Toward the development of rational therapies in multiple sclerosis: what is on the horizon?. *Annals of Neurology*. [Internet] 2007 [cited 1Abr] 62 (4): 314-326. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.21289/full>

14. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Library Database*[Internet] 2015 [cited 30Abr] Issue 9. Art. No.: CD011381. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011381.pub2/full>