N. **01**

EMSP

ESCLEROSIS
MÚLTIPLE
SECUNDARIA
PROGRESIVA

INDICE

N. 01 Clasificación de las formas clínicas de la Esclerosis Múltiple y fisiopatogenia de EMSP

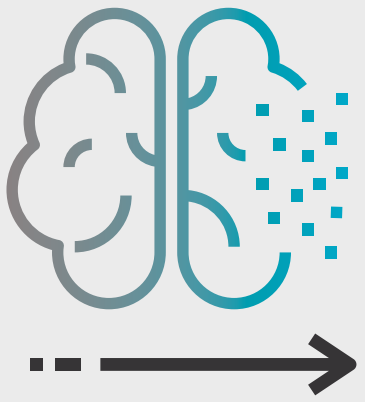
N. 02 ¿Cómo efectuar el diagnóstico temprano de la forma secundaria progresiva?

N. 03 Tratamientos para Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva

Este material está destinado a comprender la fisiopatogenia, la identificación y diagnóstico y abordar el tratamiento de la Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva.

Autora: **Dra. Norma Deri**

INTRODUCCIÓN.



Este cuadernillo está destinado a comprender los mecanismos fisiopatológicos de la forma secundariamente progresiva de la esclerosis múltiple.

La esclerosis múltiple es una **enfermedad inflamatoria y degenerativa crónica del SNC** (sistema nervioso central); es una enfermedad autoinmune en la que se observa el ataque a la mielina y/o al axón en forma simultánea o sucesiva. No se conoce exactamente qué desencadena el inicio de la enfermedad, se presume que sobre la base de una predisposición genética, factores ambientales podrían gatillar el comienzo de los síntomas. Se considera que es una enfermedad compleja, caracterizada por un componente poligénico heredable, cambios epigenéticos e interacciones multifacéticas con factores ambientales.

IMPLICANCIA GENÉTICA

Se han detectado algunos genes implicados en el riesgo de padecer la enfermedad, uno de ellos es el gen HLA-DRB1 en el segmento de clase II del locus, los individuos que son homocigotos para HLA-DRB1*15:01 o heterocigotos para HLA-DRB1*15:01/*08:01 tienen un genotipo de alto riesgo (independientemente de la historia familiar). Aquellos que posean genotipos HLA-DRB1*03:01/*03:01 tienen un genotipo de riesgo moderado, y, los que tengan un genotipo HLA-DRB1*15:01/14*01 parecen tener un genotipo protector.[1]

FACTORES AMBIENTALES

Entre los factores ambientales se citan las infecciones; contacto con productos químicos tóxicos; el tabaquismo; la obesidad; la baja exposición a la luz solar o algún otro estado que traiga aparejado la disminución crónica de la vitamina D.

En los últimos años ha tomado gran relevancia la epigenética, entendiéndose por tal, que a partir de factores medioambientales, se puede influir sobre la reorganización de genes; la división y/o alteración de los ARN mensajeros; secuencias retrovirales; metilación del ADN; microARN; etc.

CLASIFICACIÓN DE LAS **FORMAS CLÍNICAS** DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

En 1996, un comité de expertos definió el curso clínico de la enfermedad en 4 fenotipos:

01	02	03	04
A recaídas y remisiones	Forma secundaria progresiva	Forma secundaria progresiva con recaídas	Forma primaria progresiva

En 2013, dicho panel de expertos reexaminó los fenotipos, y analizaron la evidencia existente para efectuar recomendaciones sobre esos fenotipos, teniendo en cuenta la evaluación de la actividad a través de la presencia de recaídas o nuevas lesiones en resonancia y el poder evaluar la progresión de la enfermedad en un período determinado.

En los últimos años, se ha puesto el énfasis en estudiar/investigar justamente cuales son los mecanismos que llevan a la progresión de la enfermedad, responder si ocurre en todos los pacientes o no, y porqué es así; cuáles serían las características al comienzo de la enfermedad en esos pacientes que luego progresarán; etc.

Varios mecanismos se han postulado sobre la patogénesis de esta forma clínica progresiva:

1) Que el daño cerebral que produce la inflamación es diferente del observado en la forma RR.

2) Comienza la enfermedad con un proceso inflamatorio, y luego de varios años de inflamación crónica sobreviene el proceso degenerativo, el que es independiente de la inflamación.

3) Podría ser una enfermedad neurodegenerativa de inicio, sin embargo no se pudo comprobar dicha teoría desde el punto de vista genético.

RASGOS PATOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD:

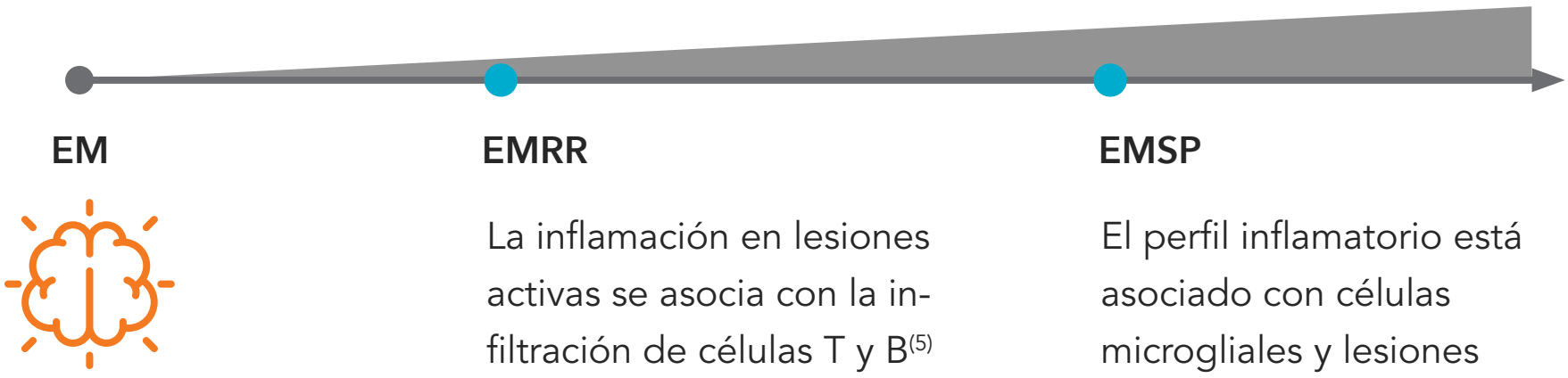
En principio la inflamación está presente en todas las formas clínicas.

Históricamente, **EMSP** ha sido visto como una etapa posterior de **EM** que sigue a **EMRR.**[1,2]

También se ha planteado la hipótesis de que la progresión comienza al inicio de la enfermedad y ocurre junto con el EMRR.[1,2]

La progresión se puede identificar incluso desde estadíos tempranos. Sin embargo, muchos pacientes alcanzan un puntaje de EDSS elevado para el momento en que son diagnosticados con **EMSP**.

A medida que avanza la **EM**, el equilibrio de los perfiles inflamatorios cambia[5]



"La EMSP puede no ser una fase temporal distinta de la afección que surge como consecuencia directa de la enfermedad recurrente-remitente, sino que puede ser el resultado de otros mecanismos fisiopatológicos subyacentes.[2]"

La neurodegeneración puede comenzar al inicio de la enfermedad en pacientes que continuarán presentando EMSP[1]

A) La **inflamación en la forma RR** resulta del daño a la barrera hematoencefálica (BHE), lo que se evidencia luego de la administración de gadolinio. Las lesiones inflamatorias consisten de infiltrados parenquimatosos y perivasculares de linfocitos y macrófagos. Predominan las células T CD 8+. En la placa aguda predomina el infiltrado de macrófagos y/o células de la microglia residente activadas y comienza luego de la destrucción de la mielina. Es decir, la respuesta inicial consiste en la presencia de células T CD8+ y microglia activada, y luego sobreviene el reclutamiento de otras células T, células B y macrófagos, como consecuencia de la destrucción de la mielina.

B) En las **formas PP y SP** se asocian la inflamación y la neurodegeneración, sin embargo, la relación entre la inflamación y el daño de la BHE no es tan claro como en la forma RR:

1) Un compromiso leve de la BHE puede ocurrir en conjunto con lesiones crónicas,

independientemente de la presencia o ausencia de infiltrados inflamatorios, es por esto que en las formas PP y SP el proceso inflamatorio del cerebro se disocia del daño de la BHE, a tal punto que dichos infiltrados pueden ser encontrados alrededor de vénulas y pequeñas venas, sin evidencia de pérdida de integridad de la BHE. También se observan en los espacios del tejido conectivo del cerebro, tales como las meninges y los espacios de Virchow-Robin, que exhiben rasgos estructurales semejantes a folículos linfáticos, con áreas germinales de células B y T y células dendríticas foliculares. De estas observaciones se concluye que en las formas progresivas la inflamación queda compartimentalizada detrás de una BHE intacta.

……..

2) Las placas focales de desmielinización constituyen la marca histopatológica de la enfermedad, están presentes tanto a nivel de la sustancia gris y blanca en todos los estadíos de la enfermedad, sin embargo, en las fases progresivas las lesiones cambian hacia una lenta expansión de lesiones preexistentes, que llevan a marcada desmielinización cortical e injuria extensa tanto en sustancia gris y blanca. De esta manera, los pacientes pueden mostrar una mezcla de lesiones, que van desde lesiones activas, lesiones que se van expandiendo lentamente, lesiones inactivas y placas pálidas de remielinización, todo dependerá del estadío de la enfermedad.

……..

3) Con respecto a la injuria axonal correlaciona significativamente con el número de linfocitos y de microglia activada en el medio ambiente existente y se ha observado tanto al inicio de la enfermedad activa y en el caso de las formas progresivas ocurre en las zonas activas y aún en centros inactivos.

……..

4) Las placas focales se observan también en la corteza y en los núcleos grises profundos cerebrales desde estadíos tempranos, por lo que el daño y pérdida de neuronas, axones y sinapsis es más pronunciado en estadíos tempranos de dichas placas corticales que durante la fase progresiva de la enfermedad. Sin embargo, las lesiones corticales son superior en número en la fase progresiva, principalmente en las capas corticales subpiales, al activarse producen inflamación local en las meninges con infiltrado de células T y B, disparado por la activación de la microglia.

……..

5) Además de las lesiones focales que se pueden evidenciar en la RNM del cerebro, existe inflamación difusa, activación microglial, gliosis astrocítica, y leve desmielinización y pérdida axonal en la sustancia blanca aparentemente normal, y, lo mismo ocurre en la sustancia gris. Como resultado de tal injuria se observa atrofia cerebral extensa con dilatación de los ventrículos. Todo esto se incrementa con la duración de la enfermedad, y, por supuesto es más pronunciado en los estadíos progresivos.[2]

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS RELACIONADOS CON EL SISTEMA INMUNE.

Los mecanismos subyacentes cuentan con diferentes componentes del sistema inmune innato y adaptativo, como por ejemplo, células T citotóxicas antígeno-específicas y autoanticuerpos dirigidos contra antígenos neurales o gliales.

Además las vainas de mielina son vulnerables a productos liberados por macrófagos activados y microglia, como citokinas citotóxicas, excitotoxinas y especies reactivas al oxígeno y óxido nítrico, lo que determinará la desmielinización y degeneración futura.

Los patrones más frecuentemente encontrados son:

Patrón I: se observa en algunos pacientes con RR activa con la presencia de células T y microglia activada solamente.

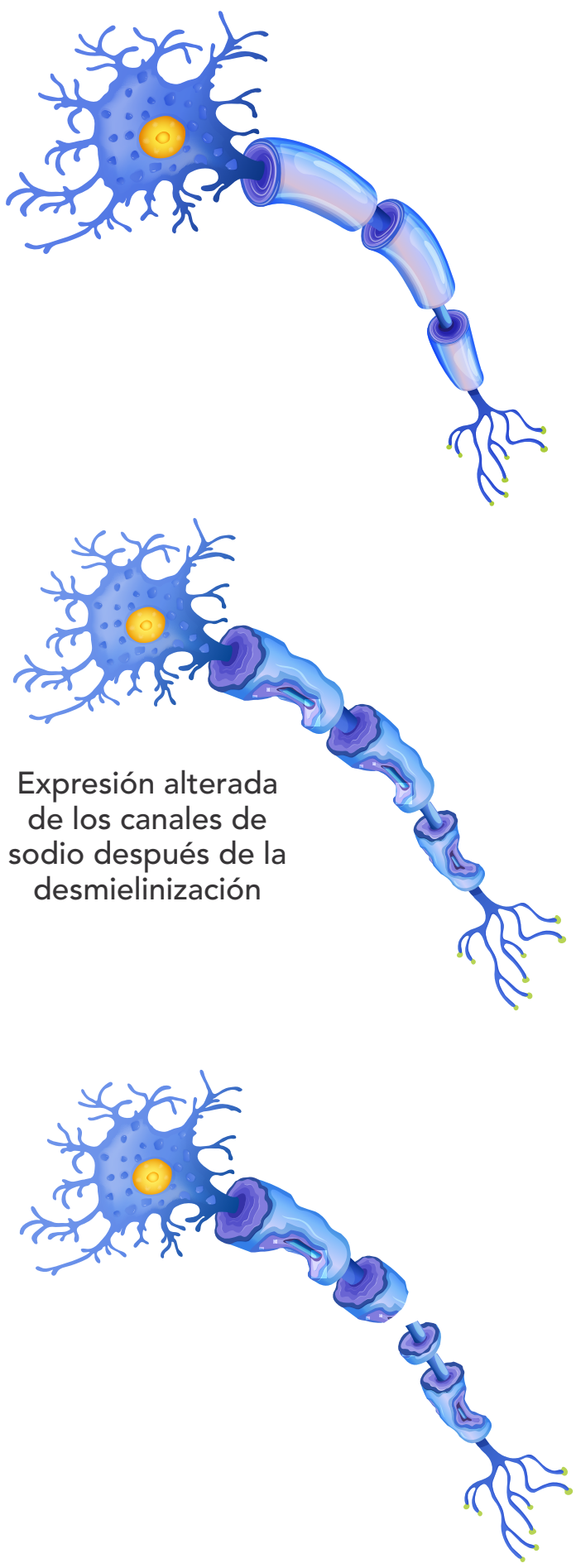
Patrón II: anticuerpos y cambios asociados al complemento.

Patrón III: injuria tisular tipo hipoxia. En éste último la desmielinización se da cuando comienza la degeneración de los procesos distales de los oligodendrocitos que llevan finalmente a la apoptosis de los mismos, semejante a lo que ocurre en el stroke; por otro lado, los astrocitos muestran pérdida de polaridad provocando una ruptura en la organización de la glia limitans perivascular.

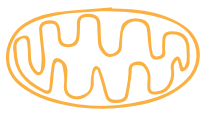
Finalmente, lo que se observa en las formas progresivas (ya sea PP o SP), es una injuria más homogénea, que muestra tanto desmielinización, pérdida de oligodendrocitos, disminución del calibre axonal, falta de remielinización y gliosis astrocítica, sin un patrón característico, seguramente es un resultado de la lenta progresión lesional en la que podrían intervenir otras vías inmunopatológicas. No están claros los mecanismos subyacentes a la neurodegeneración, ya que varios estudios han fallado para demostrar una correlación entre lesiones de sustancia blanca focales y la atrofia del cordón espinal y cerebral difusa, sugiriendo que ésta observada en las placas de la sustancia blanca no tienen una implicancia definitiva en la pérdida global de volumen de tejido vista en las formas progresivas. Lo cierto es que alguna nueva lesión, por pequeña que sea, al sumarse a las ya existentes puede continuar aumentando el deterioro del paciente, sobre todo y, además debido al agotamiento de los mecanismos de compensación/reparación. La falla en los mecanismos de reparación puede ser debida a pérdida del soporte trófico a partir de la microglia o de factores medioambientales que rodean las placas de desmielinización.

Activación microglial: Tanto en la forma RR como en la SP la injuria tisular está asociada con activación microglial, ésta junto con nódulos microgliales se pueden encontrar en la sustancia blanca aparentemente normal de los pacientes, aunque también se puede observar en otras enfermedades neuroinflamatorias o neurodegenerativas. Así como la microglía contribuye a la neurodegeneración, también tiene, aparentemente funciones neuroprotectivas que estimulen la remielinización, a través de la secreción de moléculas neurotróficas.[4]

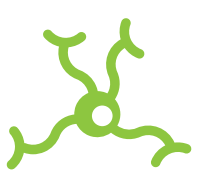
Conducción axonal alterada: Varios estudios describen la alteración de la homeostasis en la conducción axonal, ya sea por expresión aberrante de los canales de sodio, canales de sodio sensores de ácido, canales de Ca voltaje dependientes y receptores de glutamato han sido detectados en axones desmielinizados y distróficos; de tal manera que llevaría directa o indirectamente a acumulación de calcio intraaxonal y subsecuente degeneración axonal. Estos canales iónicos podrán ser en el futuro targets para terapias farmacológicas neuroprotectivas en estos pacientes.[4]



1. Mahad DH et al. Lancet Neurol 2015; 2. Ontaneda D et al. Lancet 2017; 3. Lassmann H et al. Nat Rev Neurol 2012; 4. Lassmann H. Mult Scler 2017



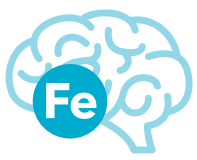
Injuria mitocondrial: En los últimos años se ha puesto en estudio de interés el rol de las mitocondrias en la desmielinización y la neurodegeneración, estudiando e identificando a partir de análisis biomédicos el compromiso de la actividad de la NADH deshiodrogenasa y el incremento de la actividad del complejo IV en las mitocondrias en lesiones de EM. Las investigaciones inmunohistoquímicas han demostrado el incremento del daño oxidativo que se encuentra dentro de lesiones activas agudas, en cambio en placas inactivas se observa el aumento de mitocondrias y de actividad enzimática, lo que hace suponer que son necesarias para el aumento del consumo de energía que conllevan los mecanismos de remielinización. Los axones más severamente afectados son aquellos más delgados, ya que tienen menor número de mitocondrias en relación al área del axolema, con respecto a los axones más gruesos.[4]



En los oligodendrocitos se produce, por la injuria mitocondrial, liberación del factor inductor de apoptosis, su traslocación al núcleo y la activación de PARP (poly-ADP-ribose-polymerasa), por dicho mecanismo se ha observado en el modelo de intoxicación por Cuprizone.

Por otro lado, estudios en vitro han demostrado que las células progenitoras de oligodendrocitos tienen comprometida su habilidad para diferenciar y formar vainas de mielina, lo que explicaría la falla de remielinización en placas crónicas, a pesar de la presencia de dichas células.[5]

Estrés oxidativo: La disfunción mitocondrial, la inflamación llevando al estrés oxidativo y la presencia de iones de metales divalentes, dan como resultado radicales libres de oxígeno. El estrés oxidativo que se produce en las fases inflamatorias lleva a la disfunción mitocondrial, lo mismo ocurre con los radicales libres que llegan a dañar el ADN mitocondrial, observándose ADN oxidizado y lípidos en oligodendrocitos apoptóticos y axones distróficos, coincidiendo todo esto con la upregulation de proteínas comprometidas en mecanismos de defensa antioxidante. Otra alteración que podemos encontrar es la elevada expresión de moléculas asociadas con estrés del retículo endoplásmico, como CHOP O BiP. Todos estos cambio son observados tanto en fase aguda como en los estadíos de progresión de la enfermedad.[5]



Acumulación de hierro dentro del SNC: Se ha observado “in vitro” que la acumulación del hierro en el citoplasma de los oligodendrocitos, podría explicar, en parte, la alta susceptibilidad de estas células a la degeneración, sobre todo estando bajo condiciones de estrés oxidativo provocado por la inflamación y la disfunción mitocondrial. Una vez que el oligodendrocito se destruye se libera el hierro que estaba en su contenido, ampliando, así, el daño oxidativo en otras células y axones. Aunque el hierro es captado por macrófagos y microglia, en éstas células también el metal produce su destrucción y por tanto nueva liberación del hierro al espacio extracelular y, de esta manera se perpetúa la génesis de las lesiones.

Como la acumulación de hierro en el cerebro va aumentando con la edad, sería por ello más pronunciado su efecto deletéreo en los pacientes con formas progresivas de la enfermedad.[6]

CONCLUSIONES DE LA FISIOPATOLOGÍA.

Ninguno de los mecanismos que han sido presentados pueden explicar completamente todo el espectro de esta enfermedad, ni tampoco todas las alteraciones patológicas asociadas con la conversión de EMRR a EMSP.

Lo que pareciera más claro es que la inflamación que se observa más presente al inicio de la enfermedad, al contrario de lo que se pensaba anteriormente, persiste en etapas muy posteriores de la misma y en el caso de las formas progresivas, queda atrapada dentro del SNC más allá de la BHE, haciendo difícil la llegada de los tratamientos anti-inflamatorios a dichos niveles.

Es por ello, que **es necesario continuar investigando nuevas drogas** que puedan acceder a los lugares de actividad de la enfermedad en las etapas progresivas.

Cambios patológicos estructurales a lo largo de la Esclerosis Multiple[1]

Disminuyen con la edad y la duración de la enfermedad:

Inflamación
Nuevas oleadas de linfocitos que ingresan al SNC
Disrupción de la barrera hematoencefálica
Nuevas lesiones activas del SNC
Remielinización inicial en lesiones activas

Factores más pronunciados durante la conversión de EMRR a EMSP:

Inflamación “atrapada” o localizada
Agregados inflamatorios meníngeos
Expansión lenta de lesiones preexistentes
Desmielinización cortical subpial
Lesión difusa de la sustancia blanca
Extensa atrofia cerebral y aceleración de la atrofia de la materia gris.[1,2]
Agotamiento de los mecanismos de reparación/ compensación.[2]

Figura adaptada de Lassmann H et al. Nat Rev Neurol 20121. Ontaneda D et al. Lancet 2017; 2. Larochelle C et al. Trends Neurosci 2016

BIBLIOGRAFÍA:

1) Neuroinmunología clínica. Correale-Villa-Garcea. 2011.
2) Tratamiento de la esclerosis múltiple. Jeffrey A. Cohen-Richard A. Rudick. 2013.
3) Inmunología celular y molecular. Abul K.Abbas-Andrew H. Lichtman-Shiv Pillai. 2018.
4) Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. Hans Lassmann, Jack van Horssen and Don Mahad . Nature Reviews. 2012.
5) Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. Simon Faissner-Jason R. Plemel-Ralf Gold and V.Wee Yong. Nature Reviews. 2019.
6) Diagnosis and Management of Progressive Multiple Sclerosis. Gabrielle Macaron and Daniel Ontaneda. Review. Biomedicines. 2019.

NOVARTIS

Novartis Argentina S.A. Ramallo 1851 C1429DUC
Buenos Aires Argentina Tel. 0800-777-1111

AG2106249468

N. **02**

EMSP

ESCLEROSIS

MULTIPLE

SECUNDARIA

PROGRESIVA

INDICE

N. 01 Clasificación de las formas clínicas de la Esclerosis Múltiple y fisiopatogenia de EMSP

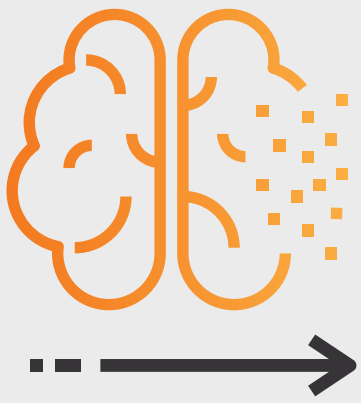
N. 02 ¿Cómo efectuar el diagnóstico temprano de la forma secundaria progresiva?

N. 03 Tratamientos para Esclerosis Múltilple Secundaria Progresiva

Este material está destinado a comprender la fisiopatogenia, la identificación y diagnóstico y abordar el tratamiento de la Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva.

Autora: **Dra. Norma Deri**

¿CÓMO EFECTUAR EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LA FORMA SECUNDARIA PROGRESIVA ?



Desde siempre fue muy complejo poder evaluar exactamente cuáles pacientes progresarán su enfermedad.

En la práctica clínica diaria, no tenemos hasta la actualidad, herramientas que nos ayuden a detectar la progresión tempranamente.

El curso natural de la enfermedad fue cambiando a través del tiempo debido a la aparición de los tratamientos modificadores de la enfermedad, y por ello actualmente ya no asistimos a observar las consecuencias que se observaban otrora por el curso natural de la misma ya que los pacientes, en general, son medicados una vez que se efectúa el diagnóstico, de esta manera un porcentaje de ellos dejan de tener recaídas y se estabilizan, pero, a pesar de ello, otro porcentaje no despreciable (40-50%) ingresa más tarde o más temprano, en una fase de progresión de la enfermedad, comenzando a observarse discapacidad.[1]

El punto es, poder detectar cuándo los pacientes comienzan a acumular discapacidad.

Encontrar alguna herramienta que nos ayude de manera temprana a detectar la progresión para actuar en consecuencia, sobre todo, y principalmente con la terapéutica a seguir.

¿CÓMO DEFINIMOS A LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIAMENTE PROGRESIVA?

EMSP es tipicamente definida en la práctica clínica como la acumulación de discapacidad, independientemente de recaídas, por al menos 6 ó más meses luego del curso inicial de EMRR.

Esta definición no siempre es facilmente aplicada, y puede existir un período de diagnóstico incierto que caracteriza frecuentemente la transición clínica desde EMRR hacia EMSP.[2]

También se recomienda definir como EMSP al paciente con EMRR que tiene:

a) una progresión de la discapacidad de al menos 1 punto del EDSS en pacientes con EDSS ≤5.5 o de 0.5 en pacientes con EDSS ≥6 , confirmada de 3 a 6 meses.

b) EDSS de al menos 4.0 con al menos 2 puntos de EDSS correspondientes al sistema funcional piramidal al momento de la progresión, confirmada por al menos 3 a 6 meses y sin que sea atribuible la progresión a una recaída reciente (30 días atrás).[3]

A pesar de tener en cuenta estas definiciones aproximativas, existe un retraso en el tiempo para identificar la forma progresiva en la práctica clínica, lo que hace que se pierda la ventana de oportunidad disponible para evitar o retrasar la progresión de la enfermedad.

En un estudio retrospectivo que se realizó en el Mount Sinai Medical Center, con un período de seguimiento de aproximadamente 8 años y que evaluó a un total de 123 pacientes, se pudo observar que 87 de ellos tuvieron un diagnóstico de SCA o EMRR y 20 habían progresado en su enfermedad, habiéndose perdido unos 3 ó 4 años, en lo que ellos llamaron “período de incertidumbre” en arribar al diagnóstico de EMSP.[4,5]

EL EDSS COMO PREDICTOR DE TRANSICIÓN A EMSP

De acuerdo a los análisis post-hoc de los datos agrupados en los estudios FREEDOMS y FREEDOMS II y sus extensiones, se observó que a los 8 años la puntuación del EDSS al inicio del estudio fue el predictor independiente más fuerte de la transición a EMSP; siendo que los que progresaron tenían un puntaje basal de EDSS de 3,9, mientras que los que no progresaron tenían un puntaje de EDSS basal de 2,3.

EDSS AL INICIO:
3,9
A LOS 8 AÑOS
PROGRESÓ A
↓
EMSP

EDSS AL INICIO:
2,3
SIN PROGRESO

De todas maneras se cuestiona el EDSS (que fue creado en el año 1983 por JF Kurtzke) como un predictor confiable de progresión ya que:

1) por un lado sólo tiene en cuenta la marcha de los sujetos, no así otros parámetros útiles, como por ejemplo, la función cognitiva.

2) si bien en los estudios se demostró que aquellos que presentan un EDSS más alto al inicio de la enfermedad tienen más probabilidades de progresar, también se ha observado progresión en aquellos que tienen un EDSS mucho menor.

3) variabilidad inter-operador.

4) Exige un consumo importante de tiempo y espacio para realizarlo en la consulta habitual. En una encuesta realizada a neurólogos en España sobre el uso de la escala EDSS en la práctica clínica habitual solo un 25% respondió utilizarla de forma rutinaria. Sin embargo al preguntar específicamente si incluían la medición de capacidad de marcha, el porcentaje se redujo al 17%. Su uso se limita a las visitas presenciales que realiza el paciente (en general cada 6 meses) y refleja un momento puntual de la situación funcional del mismo, que muchas veces no se correlaciona con su rendimiento físico a lo largo del día a día.

5) Se basa fundamentalmente en aspectos físicos y de capacidad de marcha, no incluyendo la valoración de áreas "no visibles" de la enfermedad como la cognición, el estado emocional, la fatiga,

Por ello se diseñó el **EDSS plus**, en el que se agrega al tradicional EDSS, el 9HPT y el T25WFT. En éstos dos últimos un aumento del 20% en los valores basales define la progresión de la enfermedad. La ventaja de **estos nuevos parámetros tienen en cuenta la evaluación de los miembros superiores y la deambulación a corta distancia**.[6]

MSProDiscuss[7,8,9]

(MS PROGRESSION DISCUSSION TOOL)

www.msprodiscuss.com

Se trata de una encuesta que se efectúa en presencia del paciente a través de una aplicación en un celular o en una tablet. La encuesta toma en cuenta datos demográficos; recaídas o actividad de la enfermedad en los últimos 6 meses; presencia de nuevos síntomas o empeoramiento de los mismos en los últimos 6 meses y el impacto de su enfermedad en la vida diaria siempre en los últimos 6 meses.

Luego que el paciente contesta a las preguntas formuladas por su médico, la herramienta utilizará un algoritmo de puntuación que se desarrolla a partir de:

1) Regresión logística múltiple de datos de un estudio observacional del mundo real.

2) Entrevistas cualitativas con pacientes y médicos.

3) Análisis médico de clasificación/ponderación.

Luego del procesamiento de la información manifestada por el paciente aparece en la pantalla un semáforo

Verde (poca probabilidad de progresión);

Amarillo (dudoso para progresión)

Rojo (alta probabilidad de la progresión).

NEUROFILAMENTOS

Los neurofilamentos son los principales componentes de la estructura de los axones y estan formados por tres cadenas: NfH, NfM y NfL. Contribuyen a la estabilidad de los axones, al transporte axonal, etc. Dado que se encuentran exclusivamente en las neuronas, **cuando existe daño neuroaxonal son liberados al LCR y a la sangre donde pueden ser cuantificados**, y por lo tanto **podrían considerarse como marcadores de progresión de la enfermedad**. Los neurofilamentos que tienen implicancia como marcadores de progresión son los de cadena liviana.[10]

En el marco de un **estudio fase III** (fingolimod vs. placebo, FREEDOMS y TRANSFORMS) se midieron los niveles en sangre de neurofilamentos de 589 pacientes con forma a recaídas y remisiones de la enfermedad, y de 35 controles sanos, dichos niveles se compararon con la actividad clínica y de resonancia, encontrándose que existe correlación entre los niveles de Nfl y los parámetros estudiados, lo que permitió concluir que pueden ser útiles como valor pronóstico, de evolución de la enfermedad y de respuesta al tratamiento.[11]

Otro estudio publicado recientemente evaluó un total de 304 pacientes con una edad promedio de 32.9 años durante 5 años, del 2011 al 2016, tomando en cuenta los niveles basales de Nfl y resultados de medidas de calidad de vida (PROs) correlacionándolas a través del período de estudio. Ellos encontraron un incremento en los valores de los Nfl con el aumento de la edad, siendo más elevados en las mujeres. Encontraron, además, correlación con algunos de los parámetros de calidad de vida como con la subescala SF-36, en el que más altos niveles de Nfl se encontraron en pacientes con mayor compromiso físico y social, y por ende peor calidad de vida. La correlación fue más limitada para las medidas de fatiga, depresion y productividad de trabajo. Otro dato interesante es que encontraron niveles más altos de Nfl en pacientes que no cumplimentaban adecuadamente el tratamiento en comparación con los que sí lo hacían. Finalmente concluyen que los Nfl pueden constituirse en un biomarcador que correlaciona en los pacientes con EM con las medidas de calidad de vida en el mundo real.[12]

Por último, en **otro estudio** recientemente publicado se incluyeron 94 pacientes con EM a los que se les medía anualmente los Nfls buscando la correlación con la edad y con el estado de actividad de la enfermedad. Los autores reportaron una asociación positiva entre los niveles de Nfls y la edad durante la remisión y una asociación negativa entre la edad y las lesiones gadolinio positivas y concluyendo que los pacientes más jóvenes presentan una mayor elevación de los Nfls que los pacientes de mayor edad cuando existen lesiones en actividad en la resonancia gadolinio positivas.[13]

Se ha observado en algunos trabajos que los niveles séricos de los neurofilamentos de cadena liviana se encuentran más aumentados en pacientes con EDSS más alto y fenotipos progresivos de la enfermedad, y, a su vez más elevados aún en mujeres con respecto a los hombres.

De todas maneras, son datos a verificar en el futuro con más estudios de investigación.

MARCADORES DE RESONANCIA DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Se conoce desde hace muchos años que la atrofia cerebral se encuentra desde estadios tempranos de la enfermedad, la cual puede ser cuantificada mediante técnicas de procesamiento a través de la resonancia, y, de esta manera poder predecir la discapacidad física y cognitiva en el largo plazo. Sin embargo, en la práctica clínica se puede dificultar el uso de estas medidas debido a factores tales como las limitaciones técnicas los distintos centros; las fluctuaciones fisiológicas del volumen cerebral y los cambios con la edad.[14,15] Sin embargo **existen importantes evidencias que la atrofia cerebral global, puede predecir la discapacidad a largo plazo.**[16,17]

Se ha demostrado que los pacientes que evolucionan gradualmente a la discapacidad, presentan mayor pérdida de volumen cerebral y, a la inversa, la atrofia cerebral puede predecir la discapacidad a largo plazo.[18]

Las medidas convencionales de la resonancia que evalúan la carga lesional de la sustancia blanca, no parecen explicar acabadamente la afectación de la sustancia blanca aparentemente normal. De esta manera, se ha mostrado recientemente que la carga lesional en la resonancia, junto con la frecuencia de las recaídas, lesiones corticales y el adelgazamiento cortical, todos juntos son factores de pronóstico para conversión a EMSP.

Veamos en detalle algunas de las variables más recientes de evaluación:

1) Volumen de lesión atrofiada: es un marcador de imagen recientemente propuesto muy prometedor que representa el volumen lesional en T2 subsumido en el LCR a través del tiempo. Su utilidad reside en que es un marcador más fuerte que los utilizados hasta ahora. Zivadinov y col. mostraron que el volumen de lesión atrofiada es un predictor

temprano de progresión de la discapacidad luego de 10 años de seguimiento, a diferencia de los cambios en el volumen cerebral global o el porcentaje de cambios en el volumen ventricular. En un estudio reciente, la medida del volumen de lesión atrofiada fue la única asociada con la conversión a EMSP.[19,20]

2) Lesiones de lenta expansión: estas lesiones han ganado atención en los últimos tiempos ya que podrían representar el correlato imagenológico de las lesiones crónicas activas de la enfermedad, que se caracterizan por lenta expansión e inflamación crónica en la que podemos ver infiltrados de linfocitos, macrófagos y microglia activada, esto último se puede observar con técnicas cuantitativas de mapeo para poder visualizar los anillos paramagnéticos que reflejan acumulación de hierro. Además estos anillos se pueden observar tanto en campos de resonancia de 3T como de 7T. Estas lesiones de lenta expansión corresponden a las crónicas activas o smoldering, características de la EMSP, que reflejan continua inflamación crónica que no realzan con gadolinio en la resonancia, evidenciando que no representan inflamación aguda. Se han asociado estas lesiones con enfermedad más agresiva y mayor progresión de la discapacidad. La ventaja de las lesiones atrofiadas en T2, ya descriptas, y las que acabo de presentar reside en la asociación de éstas con aspectos patogénicos específicos de la enfermedad.

3) Realce de contraste de las leptomeninges: Como se ha referido en el capítulo anterior, en la EMSP raramente se producen nuevas lesiones en sustancia blanca ya que no se encuentra abierta la BEH. En cambio, sí se ha demostrado inflamación crónica consistente en infiltrado de células B principalmente, que se encuentran diseminadas por toda la corteza de dos maneras: en forma difusa y en forma de acúmulos semejantes a folículos linfoides. Esto puede ser visualizado con técnicas de Flair luego de la administración de gadolinio y tiene su correlato con la histopatología. Este fenotipo es más frecuente en EMSP que en las formas EMRR, aunque se ha observado que ya están formados los folículos linfoides desde época muy temprana en pacientes con EMRR de sólo 2 años de evolución. Sin embargo, serán necesarios más estudios para corroborar estos hallazgos, ya que también se han observado en pacientes normales.

4) Daño del cordón espinal: De acuerdo a la evidencia científica hasta la fecha, el compromiso de la médula espinal es premonitorio de progresión de la discapacidad en el largo plazo, particularmente en los fenotipos progresivos de la enfermedad. En estos últimos años se ha visto que se podría obtener información de la médula espinal, sobre todo a nivel cervical, con técnicas de imagen en T1 tridimensional, que evalúa acertadamente la atrofia, tanto en cortes transversales como sagitales.

Otra forma de evaluar la atrofia cordonal es a través de técnicas automatizadas, ya que la evaluación del volumen de la médula espinal puede servir para detectar la atrofia de la misma.

DETERIORO COGNITIVO

Se conoce desde hace muchos años que **los trastornos cognitivos se pueden presentar desde estadios tempranos de la enfermedad**, incluso desde el SDA.

Como se dijo anteriormente no se contempla la evaluación cognitiva por el EDSS, que se efectúa rutinariamente, sin embargo, se debería tener en cuenta esta evaluación en forma

periódica para poder detectar de manera más temprana el avance de la enfermedad, y así poder dirigir los estudios de neuroimágenes que evalúen más exahustivamente la corteza cerebral

TÉCNICAS EMERGENTES PARA CUANTIFICAR LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Imágenes de difusión: técnicas nuevas basadas en métodos de difusión tales como imagen de densidad y dispersión orientación neurita (NODDI) han probado que su disminución se observa cuando existe daño de la sustancia gris y blanca, tanto cerebral como del cordon espinal.

Ultra-short eco time: estas secuencias en resonancia han mostrado ser prometedoras en estudios realizados en animales de experimentación, para revelar pérdida de mielina en sustancia blanca, sustancia gris y sustancia blanca aparentemente normal.

Tomografía de emisión de positrones: se están efectuando estudios con esta técnica.

Nuevos agentes de contraste para imágenes de progresión de la enfermedad:

a) imágenes basadas en mieloperoxidasa (MPO-Gd).

b) óxido de hierro superparamagnético ultrapequeño (USPIO).

c) RNM realzada con manganeso (ME-MRI).

BIBLIOGRAFIA:

1) Tratamiento de la sclerosis múltiple. Jeffrey A. Cohen- Richard A. Rudick.

2) Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology 2014; 83: 278-86.

3) Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. Brain 2016; 139: 2395-405.

4) Katz Sand I, Krieger S, Farrell C, Miller AE. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. Mult Scler . 2014;20:1654-1657.

5) Lublin FD, Reingold SC, Cohen JS, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Neurology 2014;83:278-286.

6) D. Cadavid et al. Mult Scler (2017)23(1)94-105. The EDSS Plus an improved endpoint for disability progression in SPMS.

7) Ziemssen T, Piani-Meier D, Bennett B, Johnson C, Tinsley K, Trigg A, Hach T, Dahlke F, Tomic D, Tolley C, Freedman MS A Physician-Completed Digital Tool for Evaluating Disease Progression (Multiple Sclerosis Progression Discussion Tool): Validation Study J Med Internet Res 2020;22(2).

8) Tjalf Ziemssena, Chloe Tolley, Bryan Bennett, Sarah Kilgariff, Eddie Jones, James Pike, Davorka Tomic, Daniela Piani-Meier, Raquel Lahoz A mixed methods approach towards understanding key disease characteristics associated with the progression from RRMS to SPMS: Physicians' and patients' views Multiple Sclerosis and Related Disorders 38 (2020) 101861

9) Chloe Tolley, BSc, Daniela Piani-Meier, PhD, Sarah Bentley, MSc, Bryan Bennett, PhD, Eddie Jones, MSc, James Pike, BSc, MPhil, Frank Dahlke, MD, Davorka Tomic, DVM, PhD, and Tjalf Ziemssen, MD A Novel, Integrative Approach for Evaluating Progression in Multiple Sclerosis: Development of a Scoring Algorithm JMIR Med Inform. 2020 Apr; 8(4): e17592

10) Michael Khalil et al..Nat Rev Neurol. 2018 Oct. 14(10): 577-589.doi: 10.1038/s41582-018-0058-z. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders.

11) Jens Kuhle et al. Neurology 2019 Mar 5;92 (10):e 1007- e1015: Blood nerufilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response.

12) Kristin Galetta et al. First Published: 25 January 2021. Serum neurofilament levels and patient-reported outcomes in multiple sclerosis.

13) Mattia Rosso et al. First published: 21 january 2021. MRI Lesion State Modulates the Relationship Between Serum Neurofilament Light and Age in Multiple Sclerosis.

14) Zivadinov R, Jakimovski D, Gandhi S, et al. Clinical relevance of brain atrophy assessment in multiple sclerosis. Implications for its use a clinical routine. Expert Rev Neurother: 2016 Jul; 16 (7): 777-793.

15) Grajauskas LA, Siu W, Medvedev G, et al. MRI-based evaluation of structural degeneration in the ageing brain: pathophysiology and assessment. Ageing Res Rev. 2019 Jan; 49: 67-82.

16) Dekker I, Eijlers AJC, Popescu V, et al. Predicting clinical progression in multiple sclerosis after 6 and 12 years. Eur J Neurol. 2019 Jun; 26 (6): 893-902.

17) Ghione E, Bergsland N, Dwyer MG, et al. Brain atrophy is associated with disability progression in patients with MS followed in a clinical routine. AJNR Am J Neuroradiol. 2018 Dec; 39 (12): 2237-2242.

18) Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol. 2019 May; 85 (5): 653.666.

19) Genovese AV, Hagemeier J, Bergsland N, et al. Atrophied brain T2 lesion volume at MRI is associated with disability progression and conversion to secondary progressive multiple sclerosis. Radiology. 2019 Nov; 293 (2): 424-433. The first study to show that atrophied lesion volume is associated with conversion to SPMS.

20) MRI MRI biomarkers of disease progression and conversion to secondary-progressive multiple sclerosis Eleonora Tavazzi a, Robert Zivadinov a,b, Michael G. Dwyer a, Dejan Jakimovski a, Tarun Singhal c, Bianca Weinstock-Guttman d and Niels Bergsland a,e a Buffalo Neuroimaging Analysis Center, Department of Neurology, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, University at Buffal. Expert Review of Neurotherapeutics, DOI: 10.1080/14737175.2020.1757435.

NOVARTIS

Novartis Argentina S.A. Ramallo 1851 C1429DUC
Buenos Aires Argentina Tel. 0800-777-1111

AG2306291572

N. **03**

EMSP

ESCLEROSIS

MULTIPLE

SECUNDARIA

PROGRESIVA

INDICE

N. 01 Clasificación de las formas clínicas de la Esclerosis Múltiple y fisiopatogenia de EMSP

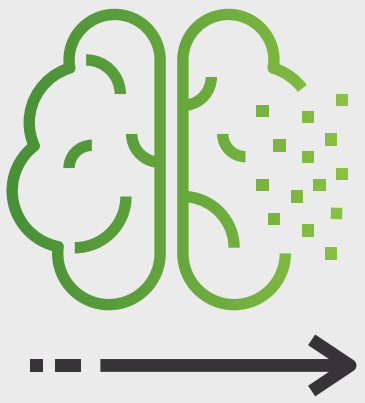
N. 02 ¿Cómo efectuar el diagnóstico temprano de la forma secundaria progresiva?

N. 03 Tratamientos para Esclerosis Múltilple Secundaria Progresiva

Este material está destinado a comprender la fisiopatogenia, la identificación y diagnóstico y abordar el tratamiento de la Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva.

Autora: **Dra. Norma Deri**

TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA: ESTUDIOS FASE III PASADOS Y PRESENTES.



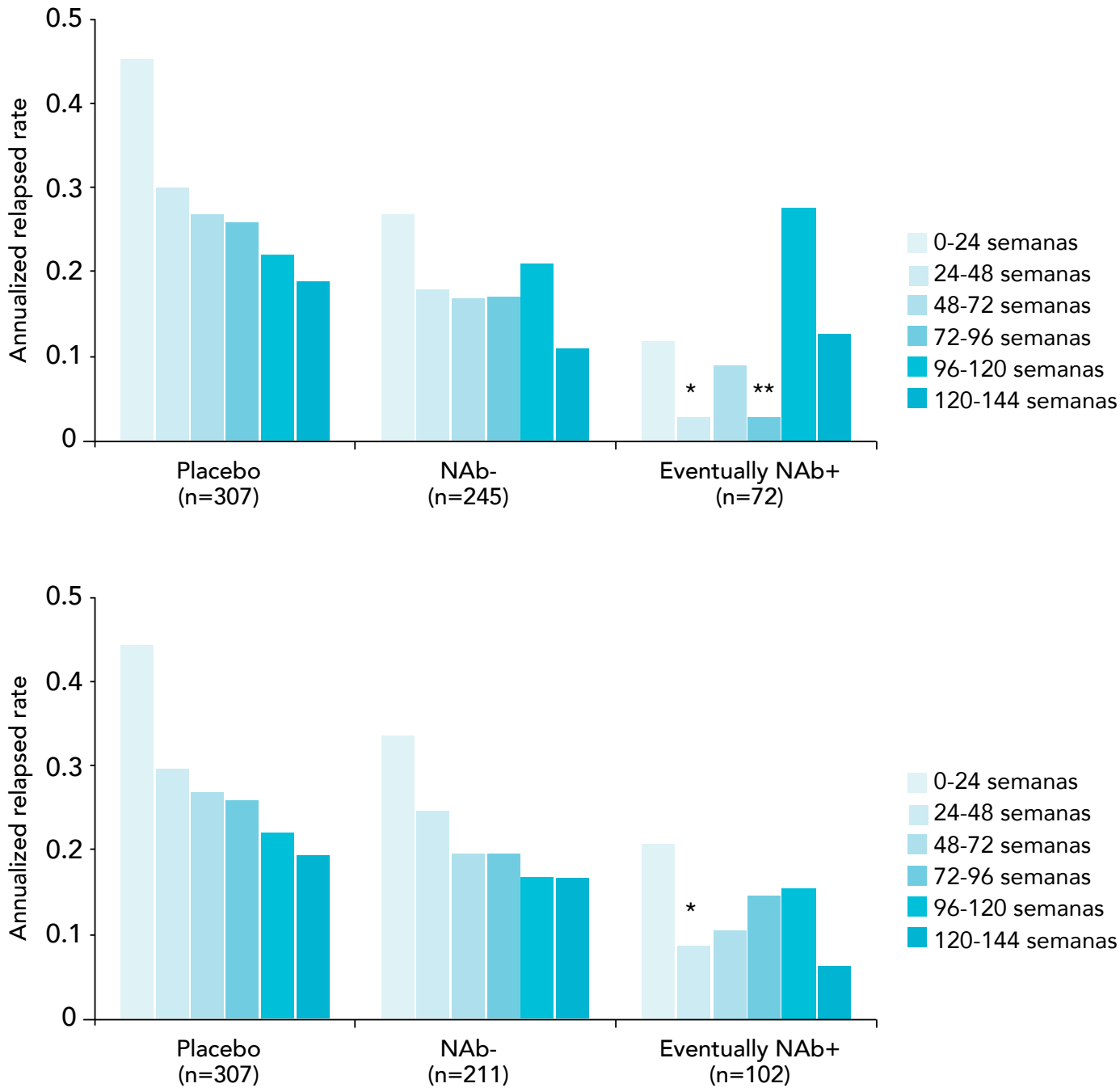
Ciertamente, ahora que podemos evaluar con un poco más de exactitud cuándo un paciente puede estar evolucionando en su enfermedad y cambiar hacia una forma secundaria progresiva, a pesar de los tratamientos que haya estado recibiendo, nos debemos preguntar qué fármacos se han estudiado y/o aprobados para esta forma clínica de la enfermedad en los últimos años.

Veamos algunos de los primeros ensayos para esta forma clínica.

INTERFERÓN B 1B:

Existieron 2 estudios con interferón B 1b en el pasado, uno norteamericano y otro europeo. En el primero no se observó beneficio en evitar la progresión de la discapacidad, es decir, no se llegó a cumplir con el objetivo primario del estudio luego de 3 años de tratamiento, sí en cambio en reducir la aparición de recaídas o la actividad de la resonancia (Figura 1). Al contrario, **en el estudio europeo se cumplió con el objetivo primario, que era evitar la progresión de la discapacidad**. Sin embargo, existen, aún hoy, controversias al respecto en cuanto a posibles diferencias de diseño de los estudios, ya que se pudo observar en el estudio de Europa diferencias en los criterios de inclusión, (probablemente la población elegida tenía menos años de evolución de la enfermedad y más actividad de la misma) falta de confiabilidad en la evaluación del EDSS durante el estudio y alguna diferencia en cuanto a la definición del objetivo primario en términos del período requerido para la confirmación de la progresión que en este estudio fue de 3 meses y en el estudio norteamericano de 6 meses. La diferencia de los resultados entre los dos estudios podría también indicar una heterogeneidad a la respuesta de interferón B 1b que dependería de características basales. Luego de mucho debate se ha llegado a la conclusión que dicho interferón proveería beneficio terapéutico sobre la progresión de la discapacidad solamente en aquellos pacientes en quienes permanezca algún grado de actividad de la enfermedad.[1]

Figura 1- Análisis transversal de la tasa de anualizada de recaídas en SPMS con Intereferon beta-1b



The North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS, Neurology 2004;63:1788-1795

INTERFERÓN B 1A:

En el estudio SPECTRIMS se ensayó el interferón B 1a en las dosis de 22 y 44 ug comparadas con placebo y finalmente se pudo observar que **el objetivo primario tampoco se pudo alcanzar**, y, al igual que con el interferón B 1b sólo se observaró reducción de la tasa de recaídas.

NATALIZUMAB:

En el estudio ASCEND, fase III, randomizado, placebo-controlado se comparó Natalizumab contra placebo en pacientes con EMSP de entre 18 a 58 años, con al menos 2 años de evolución de la progresión, en la primer parte del estudio, y luego los pacientes que participaron en esta fase podían pasar a la fase 2 en la que todos recibieron la droga activa. Todos los participantes eran naive al natalizumab, debían presentar EDSS entre 3.0 a 6.5 y el endpoint primario fue la progression sostenida de la discapacidad, evaluada por EDSS, T25FW y 9HPT (Figura 2). El estudio se llevó a cabo entre el 2011 y el 2015 (440 pacientes recibieron natalizumab, y 449 pacientes recibieron placebo). Luego de la primer parte del estudio el 44% de pacientes que recibieron natalizumab y el 48% de aquellos con placebo presentaron progresión confirmada de la discapacidad, medidas por el EDSS y el T25FW, sí en cambio de observó reducción de la progresión medida por el 9HPT. En definitiva sólo tuvo un leve efecto de reducción de la discapacidad a nivel de los miembros superiores. El trabajo concluye que son necesarios estudios de más

largo tiempo de evaluación para conocer verdaderamente si esta droga podría producir efectos beneficiosos sobre los componentes de la discapacidad.[2]

Figura 2- Tiempo a la progresión confirmada de discapacidad sobre los endpoints en partes 1 y 2.

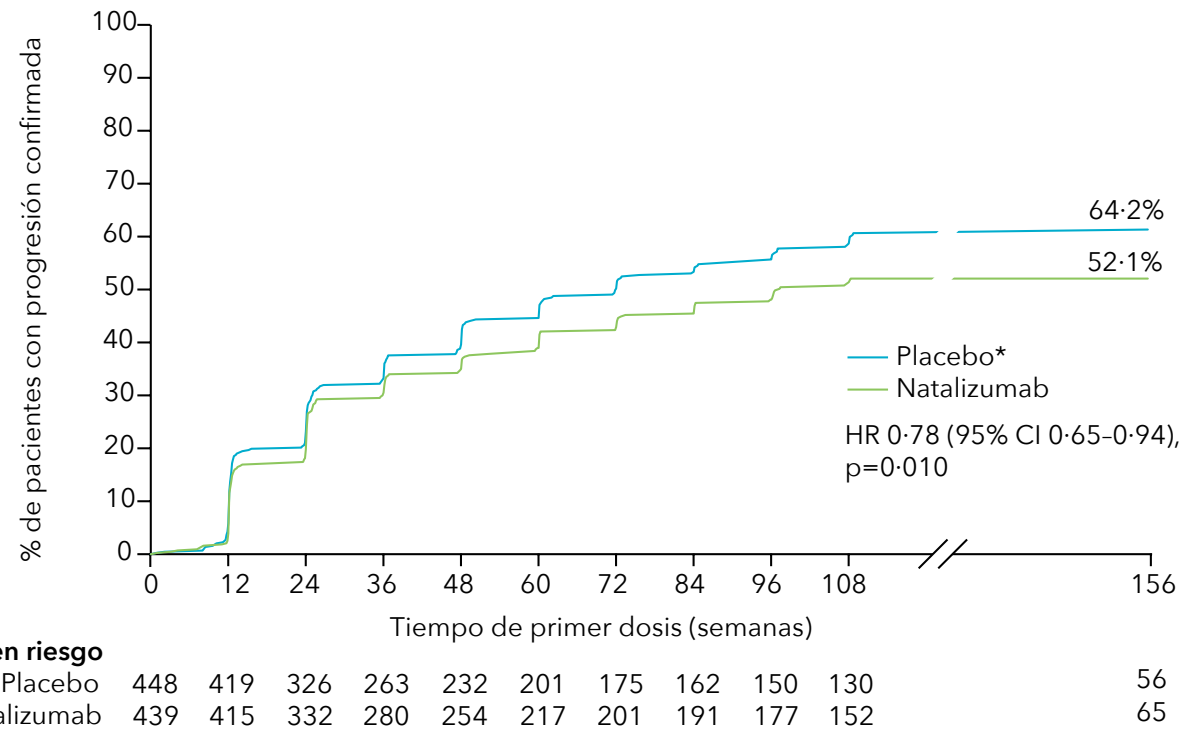


Figura 2: Time to confirmed disability progression on the multicomponent endpoint in parts 1 and 2. The part 1 intention-to-treat population contributed progression data over 84 weeks, and the part 2 intention-to-treat population additionally contributed progression data at weeks 96 and 108. *Includes patients taking placebo in part 1 and patients initiating natalizumab in part 2. HR=hazard ratio.

En el estudio DELIVER, un estudio fase 1b en pacientes con EMSP, se los evaluó, no sólo con el EDSS, sino con el T25FW, en pocos pacientes, donde la mejoría a corto tiempo se observó en el 22% de estos pacientes, aunque la corta duración de este estudio, el tamaño pequeño de la muestra y la falta de una rama placebo limita la interpretación de estos hallazgos y hacen que los resultados no sean estadísticamente significativos.[3]

MITOXANTRONA:

Se evaluaron 194 pacientes con empeoramiento de EMRR o EMSP tratados con Mitoxantrona en dos dosis diferentes cada 3 meses durante un período de 24 meses. Los resultados mostraron un aumento significativo en el tiempo para el deterioro confirmado de EDSS y una reducción significativa de la actividad inflamatoria para el grupo que recibió dosis altas de mitoxantrona.

Muchos otros fármacos se han ensayado para este fenotipo de la enfermedad, pero lamentablemente no han dado resultados positivos, entre ellos se encuentran: Acetato de glatiramer, Azatioprina, Metotrexato, Linomide, Interferón B 1a IM, Cladribine, Inmunoglobulina EV, MBP8298 EV, Lamotrigina, Azatioprina asociada a interferón B 1b, Masitinib, Ciclofosfamida, Dronabinol, Rituximab.

En algunos de los que dieron resultados positivos el estudio había reclutado poca cantidad de pacientes, y no se consideró estadísticamente significativo, como por ejemplo: simvastatina, ácido lipoico.[4]

SIPONIMOD:

Su estudio de fase III se llamó EXPAND, fue un estudio aleatorizado, doble ciego, con-

trolado con placebo, que comparó la eficacia y seguridad de siponimod versus placebo en personas con esclerosis múltiple secundaria progresiva. Este estudio es el mayor estudio aleatorizado hasta la fecha, en el que participaron 1.651 pacientes con EMSP de 31 países, asignados al azar para recibir droga activa o placebo en la proporción 2:1.

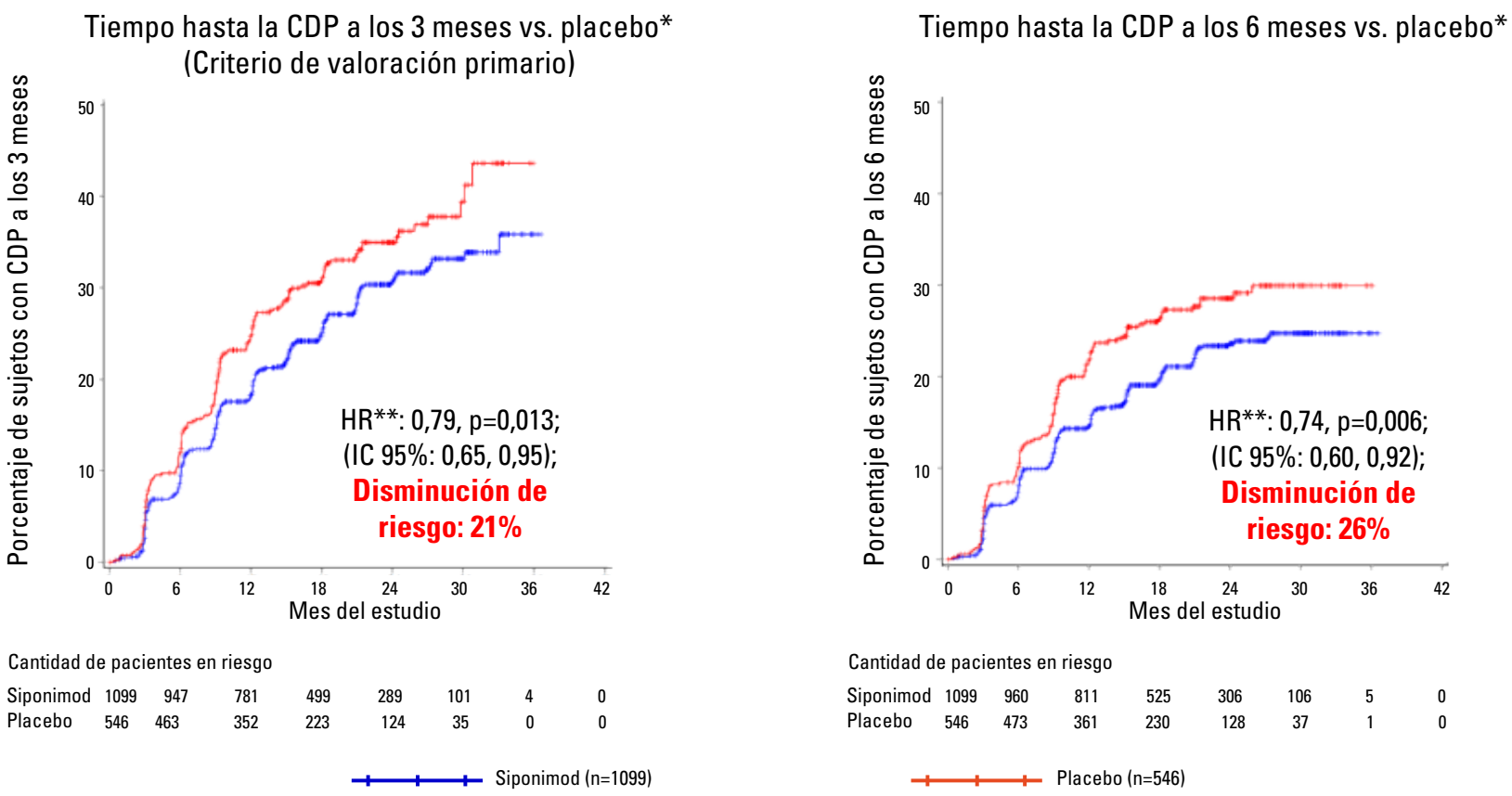
El objetivo primario del estudio fue la mejoría de la discapacidad medida en 3 meses y evaluada por EDSS.

Los objetivos secundarios incluyeron el retraso de la progresión de la discapacidad confirmada a los 6 meses; la mejoría en el tiempo ambulatorio evaluada con el test de los 25 pasos; la evaluación de la tasa anualizada de las recaídas; el volumen lesional en T2; y la seguridad y tolerabilidad de Siponimod.

Siponimod es un modulador selectivo de los receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P) en linfocitos de circulación periférica y sistema nervioso central.

Comparado al grupo placebo, una reducción en el tiempo a la progresión confirmada de la discapacidad a los 3 y 6 meses del 21% y 26% respectivamente fue observada en el grupo tratado con siponimod, y ésta tendencia se mantuvo en los subgrupos de análisis, como por ejemplo en la actividad de recaídas, en la tasa de progresión de la enfermedad y en la severidad de la enfermedad (Fig. 3). Hubo un beneficio en el volumen de T2 y en el porcentaje de cambios en la resonancia sobre los 24 meses. No fueron observadas diferencias estadísticamente significativas en el empeoramiento confirmado a 3 meses de al menos 20% en el test T25FW (Fig. 4).

Figura 3 EXPAND: Endpoint Primario
Discapacidad confirmada a 3 meses por EDSS



*Conjunto de análisis completo; **Análisis de regression de Cox.

En cuanto a los efectos adversos, se observó a los tres meses, que el 74% de aquellos pacientes que recibieron 0,25 mg. los tuvieron leves; lo mismo que aquellos que recibieron siponimod 1,25 mg, mientras que aquellos del grupo placebo presentaron 81%. Los eventos adversos observados con siponimod fueron similares a aquellos encontrados con fingolimod, es decir, linfopenia, incremento en el valor de las transaminasas

Figura 4: EXPAND: Criterios de valoración (endpoints) secundarios

Endpoint	Reducción vs Placebo	Valor p
T25FW: empeoramiento confirmado a 3 meses del 20%*	6.2%	ns
Discapacidad confirmada a los 6 meses	26%	0.0058
Tasa anualizada de recaídas	55.5%	p<0.0001
Cambios del volumen lesional T2 desde el basal	79.1%	p<0.0001
Número de nuevas lesiones en el T2	80.6%	p<0.0001
Número de lesiones T1 Gd+	86.6%	p<0.0001
Porcentaje de cambio de volumen cerebral	23.4%	p=0.0002

*Reducción del riesgo, n.s. no significativo

*Análisis post-hoc de los resultados sobre T25FW sugieren que la alta variabilidad en las mediciones de este endpoint (realizadas en pacientes que requieren ayudar para desplazarse) podría ser responsable de la reducción de la sensibilidad del endpoint.

hepáticas, bradicardia, edema macular, hipertensión, convulsiones y reactivación del virus varicela zoster.[5,6]

De acuerdo a lo relatado hasta ahora, se podrá comprobar que los innumerables estudios de investigación que se efectuaron a través de los años fueron infructuosos en encontrar una droga eficaz. Es interesante describir cuál es el mecanismo de acción de esta molécula, ya que actúa bloqueando la actividad astrocítica. Los astrocitos constituyen el tipo celular más abundante dentro del SNC y tienen un rol en el desarrollo y función neural, contribuyendo a la patofisiología de la enfermedad por la formación de scars y liberación de mediadores inflamatorios que promueven la inflamación crónica incentivadas por la microglía que segrega IL-1, TNF y complemento, alterando los astrocitos. Siponimod, bloqueando la actividad astrocítica disminuye la inflamación a nivel de los folículos linfoides que se encuentran a nivel subpial y en la corteza, ejerciendo de esta manera su acción terapéutica.[7]

En los estudios de extensión se observó que siponimod redujo la pérdida de volumen de la material gris cortical, del tálamo y redujo la pérdida de volumen total del cerebro, en comparación con placebo. Redujo la progresión sostenida a EDSS ≥7 versus placebo y redujo el riesgo de empeoramiento cognitivo clínicamente significativo versus placebo.[7,8]

BIBLIOGRAFÍA:

1) Interferon beta-1b in secondary progressive MS: Results from a 3 –year controlled study. The North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Neurology 2004; 63; 1788-1795.

2) Pharmacological Approaches to the Management of Secondary Progressive Multiple Sclerosis. A. Nandoskar; J. Raffel; A. S. Scalfari; T. Friede; R. S. Nicholas. Review Article: Drugs (2017) 77: 885-910.

3) Therapeutic Advances and Challenges in the Treatment of Progressive Multiple Sclerosis. Laura E. Baldassari. Robert J. Fox.. Review Article: Drugs (2018) 78: 1549-1566.

4) Diagnosis and Management of Progressive Multiple Sclerosis. Gabrielle Macaron and Daniel Ontaneda. Biomedicines 2019, 7, 56; doi: 10.3390/biomedicines7030056. Received: 8 July 2019; Accepted: 26 July 2019; Published: 29 July 2019.

5) Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. Simon Faissner. Jason R. Plemel. Ralf Gold and V. Wee Yong. Nature Reviews: Volume18, December 2019.

6) Fox RJ et al. ePresentation EPR3098 presented at EAN 2020.

7) Vermersch P et al. Mult Scler 2019;25(2 Suppl.). Oral presentation 158 presented at ECTRIMS 2019.

8) Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al; for the EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet. 2018;391(10127):1263-1273.

NOVARTIS

Novartis Argentina S.A. Ramallo 1851 C1429DUC
Buenos Aires Argentina Tel. 0800-777-1111

AG2306291570