

Ilustre Colegio Oficial de
Médicos de Teruel



Atalaya

MÉDICA TUROLENSE

2015

Nº 7



Presidente: Ismael Sánchez Hernández

Vicepresidente: Jesús Ángel Martínez Burgui

Atalaya Medica Turolense es el nombre de la cabecera de la revista que edita el Colegio Oficial de Médicos de Teruel. Esta revista servirá también para publicar aquellos temas que en cada momento interesen o preocupen a la profesión médica: Documentos de ética y deontología, observaciones o recomendaciones sobre aspectos asistenciales, legislación, convocatoria de premios, concursos, temas de interés médico actual, actividades colegiales, etc.

Se trata de una publicación de carácter semestral, abierta a todos los Médicos Colegiados en Teruel.

Comité Editorial:

Director: Jesús Ángel Martínez Burgui

Subdirector: Jesús Sánchez Padilla

Vocales del Colegio de Médicos de Teruel:

Sonia Sebastián Checa

Pedro I. Bono Lamarca

Beatriz Sanchís Yago

Agustín Galve Royo

Miguel Nassif Torbey

Comité Científico:

Coordinador: Jesús Ángel Martínez Burgui

José Manuel Sanz Asín (Servicio de Neurología del Hospital Obispo Polanco)

Clemente Millán Giner (Atención Primaria de Alcañiz)

Antonio Martínez Oviedo (Servicio de Urgencias del Hospital Obispo Polanco)

Carlos Izquierdo Clemente (Atención Primaria de Zaragoza)

Francisco Rodilla Calvelo (Servicio de Farmacología del Hospital Obispo Polanco)

Vicente Estopiñán García (Servicio de Endocrinología del Hospital obispo Polanco)

Rafael Saenz Guallar (Atención Primaria de Alcañiz)

José Enrique Ruiz Laiglesia (Servicio de Nefrología del Hospital Clínico)

Juan Carlos Cobeta García (Servicio de Reumatología del Hospital Miguel Servet)

Juan Antonio Domingo Morera (Servicio de Neumología del Hospital Miguel Servet)

Ivan Ulises Fernández-Bedoya Korón (Servicio de Radiodiagnostico del Hospital Obispo Polanco)

Joaquín Velilla Moliner (Servicio de Urgencias del Hospital Miguel Servet)

Enrique Alonso Formento (Servicio de Urgencias del Hospital Miguel Servet)

Ana Cristina Utrillas Martínez (Servicio de Cir. General y Aparato Digestivo del Hospital Obispo Polanco)

DISEÑO y MAQUETACIÓN: M.A. Cano

Edita: Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Teruel

Depósito Legal TE-131-2013

ISSN 2254-2671

Indexada en LATINDEX - Folio 24152

SUMARIO

Colaboración científica

Fray Luis de Granada y Juan de Arfe. Anatomistas del Renacimiento. F. Valle

5

Revisión científica

Mordedura por víboras. A. Martínez / M^a J. Borruel / L.J. Floria / M^a T. Espallargas / I. Burgués

9

Originales

Nuevos tratamientos en la Esclerosis Múltiple. A. González / L. Jarauta / J. Borrás / V. Caballero / F. Rodilla

Tratamiento de la Hepatitis C en la era de los nuevos antivirales. A. González / E. Garza / V. Caballero / F. Rodilla

Influencia de la vacunación antirrotaviral en la prevención de casos de gastroenteritis aguda en niños nacidos en el Sector Teruel entre los años 2011-2012. Á. Domingo

15

Notas Clínicas

Doctor, ¿otra apendicitis?. M^a J. Borruel / A. Martínez / A. Arturo Moreno / V. Estabén

Leishmaniasis visceral en pediatría. Revisión de nuestra casuística. T. Díaz / P. Sanz / V. Caballero / L. García / N. Martín / C. Castaño

Intoxicación con dosis inusualmente altas de Paracetamol. A. Díaz de Tuesta / L. Usieto / J. Velilla / D. Lahoz

Detección casual de un paraganglioma familiar en un niño afecto de acalasia. V. Caballero / P. Sanz / A. González / T. Ojuel

Estadío final de una enferma con CIA tipo Ostium Primum sin tratamiento quirúrgico. T. Ojuel / V. Caballero / M^a C. Valdovinos

Colgajo libre de músculo gracilis para reparación de eminencia tenar en paciente electrocutado. M^a P. Muniesa / M^a T. Espallargas / L. Javier Floría

Obstrucción completa de la carótida interna diagnosticada por oftalmólogo. María Pastor / T. Perales / N. Navarro

Cefalea hípica secundaria a malformación arteriovenosa cerebral. M. León / W. Pita / V. Suárez / C. Iannuzzelli

Enfisema periorbitario tras sonarse la nariz. C. Blanco / F. Roderó / F. J. Esteban / T. Díaz

37

Diagnóstico por imagen

Sepsis meningocócica. E. C. López / I. Coscollar / C. Castaño

Luxación temporomandibular bilateral secundaria a crisis comicial. E. C. López / V. Estabén / C. López

Tendón Peroneo accesorio en corredera retromaleolar: Conflicto de espacio. A propósito de un caso. M. P. Muniesa / M. Guillén / J. M. Villalba

Calcificación en "palomitas de maíz": Signo patognomónico de Hamartoma. T. Díaz / C. López / A. Martínez

77

Celebraciones y eventos

Cursos impartidos

Celebración del Día de la Patrona

81

NUEVOS TRATAMIENTOS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Dr. Alejandro González Álvarez¹ / Dra. Laura Jarauta Lahoz² / Dr. Joaquín Borrás Blasco³ / Dra. Victoria Caballero Pérez⁴ / Dr. Francisco Rodilla Calvelo¹

¹ Servicio de Farmacia. Hospital Obispo Polanco. Teruel

² Servicio de Neurología. Hospital Obispo Polanco. Teruel

³ Servicio de Farmacia. Hospital de Sagunto. Valencia

⁴ Servicio de Pediatría. Hospital Obispo Polanco. Teruel

RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad del sistema nervioso central que incide en adultos jóvenes, con un tiempo de supervivencia muy largo, por encima de los 35 años y, por ello, el impacto socioeconómico es importante. La aparición de nuevas opciones terapéuticas en esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR), mejora considerablemente las expectativas de los pacientes en términos de efectividad, tolerancia y adherencia al tratamiento. La experiencia clínica con estos tratamientos aportará nuevos datos de efectividad y seguridad, lo que permitirá el establecimiento de nuevos algoritmos terapéuticos.

PALABRAS CLAVE

Esclerosis múltiple, teriflunomida, dimetilfumarato, alemtuzumab.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) fue descrita por primera vez en 1868 por el neurólogo francés Jean-Martin Charcot. Desde entonces tanto el diagnóstico como el tratamiento de esta patología han progresado constantemente. Se trata de una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, siendo la causa principal de discapacidad neurológica en adultos jóvenes, con una predominancia 2:1 en mujeres y de curso clínico imprevisible. Al principio afecta predominantemente a la sustancia blanca y produce, de forma variable y con cronología irregular, una degeneración axonal^{1,2}.

La prevalencia de la EM es de 45-120/100.000 en España, pero es muy variable en los distintos países, y hay zonas en las que puede llegar a 200/100.000, mientras que, en otras áreas, la presencia de casos de EM es una rareza³.

Se calcula que en España hay más de 40.000 casos. En Estados Unidos hay entre 250.000 y 400.000 pacientes con diferencias geográficas muy variables, con prevalencias bajas, medias y altas⁶ que todavía no se han determinado bien⁴.

Durante las 2 últimas décadas, la primera opción de tratamiento modificador del curso de la enfermedad (MCE) en la mayor parte de nuevos diagnósticos de EM recurrente-remitente (EMRR) se ha dirimido mediante la administración de un inmunomodulador (IM): interferón beta (IFNB) 1b subcutáneo (s.c.) (8 MU cada 48 h), IFNB 1a intramuscular (i.m.) (30 µg/semana), IFNB 1a s.c. (22/44 µg 3 veces/

NEW TREATMENTS IN MULTIPLE SCLEROSIS

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a disease of the central nervous system that affects young adults. Survival is long, more than 35 years, and consequently the disease has a huge socioeconomic impact. The development of new disease-modifying drugs in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), considerably improves patient expectations in terms of effectiveness, tolerability and treatment adherence. Clinical experience with these treatments will provide new data on safety and effectiveness, which will be determinant when establishing therapeutic algorithms.

KEY WORDS

Multiple sclerosis, teriflunomide, dimethyl fumarate, alemtuzumab.

semana) o acetato de glatirámero subcutáneo (20 mg/24 h). Denominadores comunes en este grupo de tratamientos inmunomoduladores son su administración parenteral (s.c. o i.m.), su excelente perfil de seguridad a corto y largo plazo y una eficacia moderada que, en líneas generales y con matices, alcanza un 30% de reducción en la tasa anualizada de brotes frente a placebo⁵⁻⁸.

Junto con su moderada eficacia, uno de los grandes condicionantes para la consecución de una adecuada adherencia a estos tratamientos por parte de los pacientes ha sido la elevada frecuencia y vía de administración (diaria/cada 48 h y s.c. en la mayoría de casos). Son pocos los pacientes que tras muchos años de inyecciones s.c. no presentan algún tipo de complicación dérmica (lipoatrofia, nódulos subcutáneos, etc.), cutánea superficial (eritema, induración, etc.) o simplemente manifiestan al clínico su merma de calidad de vida por este motivo⁵⁻⁸.

Ello ha motivado que la investigación de nuevos fármacos contemplara vías de administración como la oral, que suponen una mejor tolerancia y comodidad y, por tanto, favorecen el cumplimiento del tratamiento por los pacientes.

Más allá de la tolerancia, a los nuevos fármacos MCE en EM se les exige, como mínimo desde el punto de vista clínico, una eficacia y efectividad similares a las de los existentes, aunque las expectativas depositadas en ellos son mucho mayores.

A continuación se analizan varios tratamientos MCE, que han mostrado eficacia en los ensayos clínicos fase III y que, en su mayoría, en la actualidad, se encuentran disponibles para su utilización a pacientes con EM.

FINGOLIMOD

La migración de los linfocitos desde los nódulos linfáticos hacia la circulación sanguínea depende del receptor S1P1, siendo su ligando natural la esfingosina-1P (S1P). Fingolimod (FGD) presenta una estructura química análoga a la esfingosina, y tras su administración oral se fosforila actuando sobre los diferentes subtipos de receptor de S1P (S1P1, S1P3, S1P4, S1P5) excepto sobre S1P2. Cuando FGD interactúa con el receptor S1P1 de los linfocitos (L), este se internaliza inhibiendo parcialmente la salida de linfocitos T

y B desde los ganglios linfáticos hacia la circulación sanguínea (figura 1). FGD reduce el número de LT memoria circulantes incluyendo los LTh-17 productores de interleucina 17, un mediador de gran relevancia en la cascada inflamatoria en EM. Además presenta una buena lipofilia, lo que le permite atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica (BHE) y llegar a sistema nervioso central (SNC)⁹.

En septiembre de 2010, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó FGD 0,5 mg/24 h en monoterapia como tratamiento MCE de primera línea para la EMRR, mientras que la European Medicines Agency (EMA) restringió su uso en marzo de 2011 a los casos con respuesta subóptima al tratamiento MCE inicialmente instaurado o en formas de EMRR grave de rápida evolución^{10,11}.

La eficacia de este fármaco se ha podido ver en diferentes ensayos clínicos^{12,13}, donde la administración de 0,5 mg/24 h de fingolimod redujo la TAB en un 54% y el riesgo de progresión mantenida de la discapacidad a los 6 meses en un 37% frente a placebo. En los parámetros radiológicos estudiados, en el grupo con FGD 0,5 mg/24 h se redujo la aparición de nuevas lesiones en resonancia magnética (RM) en secuencia T2 y el número de lesiones captantes de contraste en un 75 y un 82%, respectivamente.

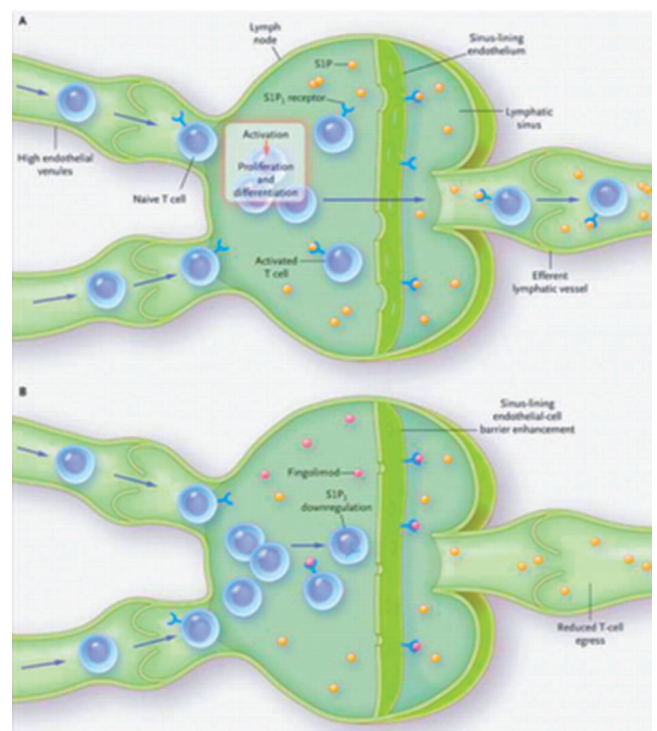


Fig. 1. Efecto de fingolimod sobre el receptor S1P1 y reducción de la migración de linfocitos a circulación sanguínea.

Los efectos adversos principalmente descritos para este fármaco fueron del tipo cardiovascular. El efecto de FGD sobre los canales de potasio de los miocitos auriculares a través de los receptores S1P1 cardíacos produce un efecto bradicardizante, originando bradicardia sinusal y alteraciones en la conducción auriculoventricular. Sin embargo la incidencia de pacientes que mostró bradicardia sintomática tras la primera dosis de FGD fue sólo del 0,6%.

Es por ello que durante el inicio del tratamiento se requiere una monitorización del paciente, realizando un electrocardiograma (ECG) basal y tras la administración de la primera dosis, durante las siguientes 6 horas para controlar posibles signos o síntomas de bradicardia (recomendando u monitorización ECG continua).

TERIFLUNOMIDA

Se trata de un fármaco de reciente aprobación y comercialización. Fue aprobada por la EMA en septiembre de 2013 (1 dosis disponible: 14 mg/24 h) en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, aunque su perfil le posiciona como un fármaco de tratamiento de primera línea¹⁴. Derivado de la leflunomida, actúa produciendo una inhibición reversible y no competitiva de la enzima mitocondrial dehidroorotato-deshidrogenasa (DHOD), que interviene de forma determinante en la síntesis de novo de bases pirimidínicas, con lo que se consigue una inhibición de la proliferación de linfocitos T y B activados en sangre periférica, y presentando al mismo tiempo funciones antiproliferativas y antiinflamatorias útiles para el tratamiento de la EMRR¹⁵.

La administración conjunta con alimentos retrasa su absorción, sin embargo la biodisponibilidad oral es del 100%. En cualquier caso, el aspecto farmacocinético más relevante es que presenta un aclaramiento plasmático muy lento debido a que su metabolismo se caracteriza por presentar circulación enterohepática. Esta particularidad resulta muy ventajosa, ya que la administración de colestiramina o carbón activado interrumpe esta circulación enterohepática y el fármaco puede ser eliminado rápidamente del torrente sanguíneo.

En los ensayos clínicos fase III con este fármaco^{16,17}, teriflunomida 14 mg/24h mostró una mejoría significativa de las variables medidas respecto a placebo. La tasa anualizada de brotes (TAB) a los dos años y el riesgo de progresión mantenida de la discapacidad a las 12 semanas se redujeron aproximadamente en un 32% respectivamente frente a placebo.

Por otro lado, El estudio fase III TENERE¹⁸ demostró que teriflunomida 14 mg/24 h no es inferior a IFNB 1a s.c., no existiendo diferencia entre ambas moléculas en tiempo transcurrido hasta fallo de tratamiento por cualquier causa (ineficacia o intolerancia) ni en TAB.

Los efectos secundarios más frecuentes descritos en distintos ensayos pivotaes fueron la alopecia, diarreas, náuseas, elevación de transaminasas y hepatotoxicidad. Como consecuencia de esta última, teriflunomida está contraindicada en pacientes con enfermedades hepáticas y hay que prestar especial atención cuando se administre de forma concomitante con fármacos considerados hepatotóxicos¹⁴. Es por ello que es obligatorio monitorizar los valores de transaminasas cada 2 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento.

DIMETILFUMARATO

El dimetilfumarato o BG-12 es un nuevo fármaco oral de reciente desarrollo aprobado por la EMA en febrero de 2014 como tratamiento MCE en EMRR en monoterapia. Tras su ingesta oral, el DMF se absorbe casi completamente en intestino delgado y se hidroliza a monometilfumarato (MMF). La actividad del DMF está mediada por la cascada de transcripción de Nrf2, postulándose un posible efecto neuroprotector mediante la inhibición de la unión del factor de transcripción Nrf2 con su proteína reguladora (Keap 1). Esto permitiría que el factor de transcripción se acumule en el núcleo de la célula e induzca la expresión de genes relacionados con los denominados ARE (*antioxidant response elements*), implicados en la eliminación de tóxicos celulares, la normalización del metabolismo energético y la reparación de proteínas dañadas^{19,20}.

Estas acciones a nivel molecular llevarían a conseguir un efecto antiinflamatorio, mediante

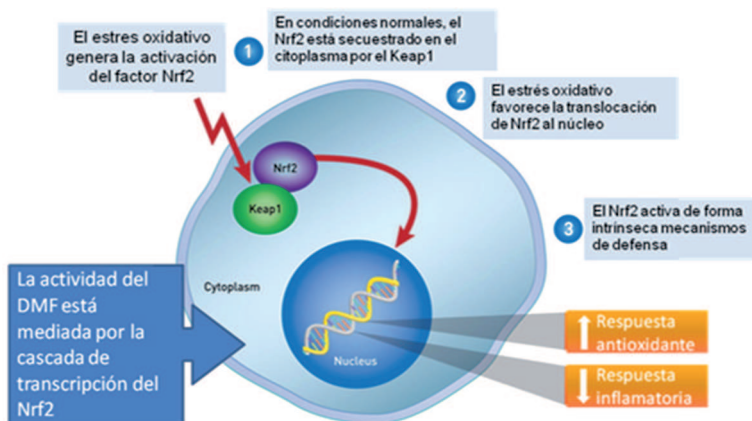


Fig. 2. Mecanismo de acción de DMF a nivel de la cascada Nrf2. Adaptado de Van Horssen J. et al. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812:141-150.

la inducción de la apoptosis de LT CD4 y LT CD8 e interfiriendo con la diferenciación de macrófagos (Fig. 2), lo cual le permite ser un fármaco de especial interés en el tratamiento de la EMRR.

En cuanto a su eficacia, la dosis de 240 mg/12h vía oral, consiguió una reducción de la tasa anualizada de brotes frente a placebo cercanas al 51-53%, y una reducción del número de nuevas lesiones hiperintensas y el aumento del tamaño de estas, en secuencias potenciadas T2 en RM, en un 71-85%^{21,22}. Los efectos adversos más comunes que se observaron con el tratamiento con DMF en los distintos estudios, fueron principalmente rubefacción facial, síntomas gastrointestinales y prurito, con una mayor incidencia en el primer mes de tratamiento. Por tanto, la eficacia de éste fármaco vendrá determinada en gran medida por la tolerancia a estos efectos (rubefacción facial y trastornos gastrointestinales) lo que puede condicionar la adherencia de los pacientes al tratamiento.

ALEMTUZUMAB

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante dirigido contra la glicoproteína de superficie celular CD 52, presente en grandes cantidades en los linfocitos T (CD3+) y B (CD19+) y, en menores cantidades, en los linfocitos citolíticos naturales (natural killer), monocitos y macrófagos. El antígeno CD52 se expresa poco o nada en los neutrófilos, células plasmáticas o células madre de la médula ósea. Por tanto, alemtuzumab actúa a través de la citólisis celular dependiente de anticuerpos y la lisis

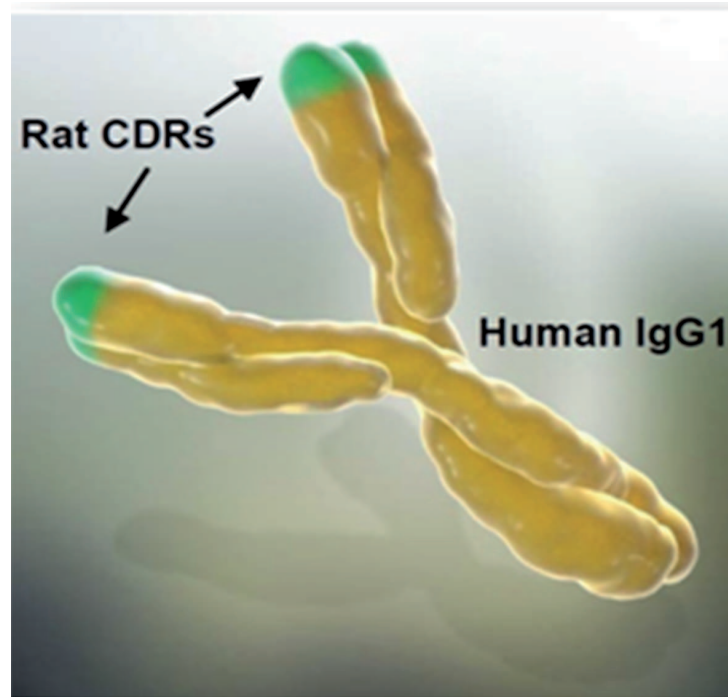


Fig. 3. Estructura molecular de alemtuzumab y regiones de unión a la glicoproteína CD52 de la superficie de linfocitos T y B.

mediada por el complemento tras la unión de la superficie celular con los linfocitos T y B (Fig. 3)²³.

La reducción del nivel de células B y T circulantes por alemtuzumab y posterior repoblación podría reducir la posibilidad de recaídas que, finalmente, retrasan la evolución de la enfermedad. Sin embargo, su mecanismo de acción en el tratamiento de la EMRR no se conoce completamente.

La comercialización de este medicamento se ha producido recientemente en nuestro país, concretamente en el mes de abril, y autorizado por la Agencia Española del Medicamento para el tratamiento de pacientes adultos con EMRR, con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética.

Su posología es de 12 mg/día administrados en dos ciclos de tratamiento: curso inicial con 12 mg/día durante 5 días consecutivos (dosis acumulativa de 60 mg) y un segundo ciclo de tratamiento separado del anterior por 12 meses de 12 mg/día durante 3 días consecutivos (dosis acumulativa de 36 mg).

Se trata de un fármaco con una gran eficacia dentro del arsenal terapéutico disponible. En un estudio reciente, la administración de alemtuzumab a dosis de 12 mg/día produjo un número significativamente menor de recaídas graves

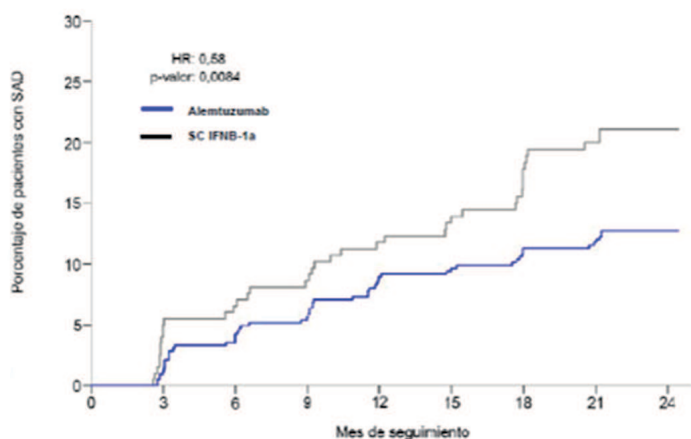


Fig. 4. Tiempo hasta la acumulación de discapacidad sostenida (SAD).

(61% de reducción, $p=0,0056$) y un número menor de recaídas que requerían tratamiento con esteroides (58% de reducción, $p<0,001$) en comparación con IFNB-1a (Fig. 4)²⁴.

Por último, el inconveniente de este fármaco es su perfil de seguridad, donde las reacciones más importantes observadas en los estudios realizados estuvieron relacionadas con la autoinmunidad (púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), trastornos del tiroides, nefropatías y citopenias como leucopenia y linfopenia)²³.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Estamos asistiendo a una etapa de gran avance en el conocimiento y el abordaje de esta enfermedad, sin embargo se plantean numerosos interrogantes acerca del lugar que estos nuevos fármacos ocuparan en la terapéutica.

Disponer de esta variabilidad de tratamientos, al contrario de parecer una desventaja, permite personalizar el tratamiento en función de las características clínicas e individuales de cada paciente. Es previsible que la administración de fármacos parenterales sea sustituida progresivamente por alternativas de mayor comodidad para el paciente, sin que ello suponga un detrimento de su eficacia, aunque de nuevo será necesario establecer adecuadamente el balance beneficio/riesgo, que en el tratamiento a largo plazo, por la experiencia acumulada, se inclina a favor de los fármacos de administración parenteral más antiguos.

Por otro lado, también será necesario en el momento de instaurar un tratamiento oral, considerar otras variables, como el deseo de gestación en pacientes del sexo femenino y la edad del paciente.

Conclusions: Positioning New and Emerging DMTs for Highly Active MS Within the Therapeutic Landscape

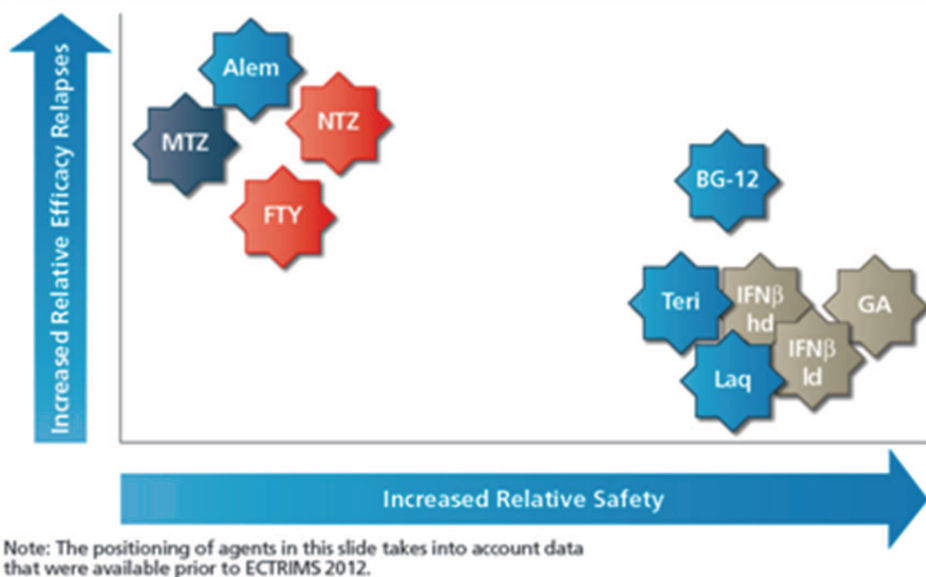


Fig. 5. Distribución gráfica de los tratamientos frente a la EMRR en función de su eficacia y seguridad. Adaptado de Montalban X. ECTRIMS. 2012, Lyon

CONCLUSIÓN

Finalmente, el acceso de los pacientes a estas nuevas terapias puede mejorar las expectativas de que éstos permanezcan libres de enfermedad, mejore su adherencia y tolerancia a estos fármacos.

A pesar de ello, son necesarios más estudios a largo plazo para establecer la seguridad y efectividad real, que complemente los datos obtenidos de los ensayos clínicos y permita establecer recomendaciones claras en cuanto a su utilización dentro de la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13:700-22.
2. Sellner J, Kraus J, Awad A, Milo R, Hemmer B, Stuve O. The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis--a critical analysis of potential environmental factors. *Autoimmunity reviews* 2011;10:495-502.
3. Fernández O, Luque G, San Román C, Bravo M, Dean G. The prevalence of multiple sclerosis in the Sanitary District of Vélez-Málaga, southern Spain. *Neurology*.1994;44:425-9.
4. Anderson DW, Ellenberg JH, Leventhal CM, Reingold SC, Rodríguez M, Silberberg DH. Revised estimate of the prevalence of multiple sclerosis in the United States. *Ann Neurol*. 1992;31:333-6.
5. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology*. 1995;45:1277-85.
6. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon -1a in relapsing/ remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet*.1998;352:1498-504.
7. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. 1996;39:285-94.
8. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995;45:1268-76.
9. Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011;69:759-77.
10. U.S. Food and Drug Administration. Disponible en: <http://www.fda.gov>.
11. European Medicines Agency. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
12. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362:387-401.
13. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362:402-15.
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/portada/home.htm>.
15. Claussen MC, Korn T. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS Teriflunomide *Clin Immunol*. 2012;142:49-56.
16. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1293-303.
17. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13:247-56.
18. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*. 2014;20:705-16.
19. Kappos L, Gold R, Miller DH, Macmanus DG, Havrdova E, Limmroth V, et al; BG-12 Phase IIb Study Investigators. Efficacy and safety of oral fumarate in patients

- with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet*. 2008;372:1463-72.
20. Linker RA, Lee DH, Ryan S, Van Dam AM, Conrad R, Bista P, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*. 2011;134:678-92.
21. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367:1098-107.
22. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367:1087-97.
23. Ficha técnica del medicamento. Disponible en (consultado el 23/03/2015): http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130912126598/anx_126598_es.pdf.
24. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW et al. Alemtuzumab versus interferon β -1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. *Lancet Neurol*. 2011 Apr;10(4):338-48.