

Volumen 1 Número 6 Febrero 2021

# MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL

Formerly *Multiple Sclerosis*

Eficacia comparativa del dimetilo de fumarato como tratamiento inicial y secundario de la EM

Perspectivas de los individuos con esclerosis múltiple sobre la interrupción de los tratamientos modificadores de la enfermedad

Análisis crítico de la inmunoterapia con helmintos en la esclerosis múltiple

**HS**

Pharma Solutions





# Respuestas Múltiples

Programa para pacientes de Synthon-Bagó

Hacer la diferencia en la vida de personas  
con Esclerosis Múltiple.



Instrucción  
domiciliaria  
personalizada



Kit de inicio  
y material  
educativo



Atención  
a consultas



Asesoramiento  
para gestión  
de trámites

## Te invitamos a tomar contacto con nosotros

☎ Línea gratuita al **0800-999-8432** (de lunes a viernes de 9 a 17 hs)

✉ [programa@synthonbago.com.ar](mailto:programa@synthonbago.com.ar)

🌐 [www.synthonbago.com.ar](http://www.synthonbago.com.ar)



**Synthon-Bagó**

# MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL

# MSJ

*Multiple Sclerosis Journal* (ISSN 1352-4585 print; ISSN 1477-0970 online) is published fourteen times a year in January, February, March, April (twice), May, June, July, August, September, October (twice), November, December by SAGE Publications Ltd (London, Thousand Oaks, CA, New Delhi, Singapore, Washington DC and Melbourne), 1 Oliver's Yard, 55 City Road, London, EC1Y 1SP.

*Multiple Sclerosis Journal* is affiliated withECTRIMS andACRTRIMS

*Multiple Sclerosis Journal* is a peer-reviewed international journal that focuses on all aspects of multiple sclerosis, neuromyelitis optica and other related autoimmune diseases of the central nervous system.

The journal for your research in the following areas:

- Biologic basis: pathology, myelin biology, pathophysiology of the blood/brain barrier, axo-glial pathobiology, remyelination, virology and microbiome, immunology, proteomics;
- Epidemiology and genetics: genetics epigenetics, epidemiology;
- Clinical and neuroimaging: clinical neurology, biomarkers, neuroimaging and clinical outcome measures;
- Therapeutics and rehabilitation: therapeutics, rehabilitation, psychology, neuroplasticity, neuroprotection, and systematic management.

Outstanding information presented in a topical based format.

## Abstracting and indexing

Please visit [journals.sagepub.com/home/msj](http://journals.sagepub.com/home/msj) and click on the 'More' button (under about this journal), then click the Abstracting/Indexing tab to view a full list of databases in which this journal is indexed.

**Editorial** Manuscripts can be submitted online via <http://mc.manuscriptcentral.com/multiple-sclerosis>

## Rights & Permissions

For all rights or permissions queries please contact the Rights & Permissions Department:  
SAGE Publications, 1 Oliver's Yard, 55 City Yard, London EC1Y 1SP, UK

**Email:** [journals-permissions@sagepub.co.uk](mailto:journals-permissions@sagepub.co.uk)

**Fax:** +44 (0)20 7324 8600 marked for the attention of the Rights & Permissions Department

## WWW

*Multiple Sclerosis Journal* homepage is: <http://journals.sagepub.com/home/msj>. Editor's details, scope, subscription prices, reprint order-ing, samplecopy ordering, supplement information and contact names for the publishing, production, marketing and advertising departments are available for all SAGE journals.

## Copyright information

© SAGE Publications Ltd, 2019

Apart from fair dealing for the purposes of research or private study, or criticism or review, and only as permitted under the Copyright, Designs and Patent Act 1988, this publication may only be produced, stored or transmitted, in any form or by any means, with the prior permission in writing of the Publishers, or in the case of reprographic reproduction, in accordance with the terms of licences issued by the Copyright Licensing Agency or your equivalent national reprographic rights organization. US: Authorization to photocopy journal material may be obtained directly from SAGE or through a licence from the Copyright Clearance Center, Inc. ([www.copyright.com/](http://www.copyright.com/)). Enquiries concerning reproduction outside those terms should be sent to SAGE Publications.

Disclaimer: The authors, editors, and publisher will not accept any legal responsibility for any errors or omissions that may be made in this publication. The publisher makes no warranty, express or implied, with respect to the material contained herein.



# MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL

journals.sagepub.com/home/msj

**Editor-in-Chief**  
Alan J Thompson  
*Faculty of Brain Sciences, UCL, UK*

**Editor for the Asia Pacific**  
William (Bill) Carroll  
*Sir Charles Gairdner  
Hospital, Australia*

**Editor for the Americas**  
Jeffrey Cohen  
*Cleveland Clinic, USA*

**Editor for Europe**  
Jeroen Geurts  
*VU University Medical  
Center, Amsterdam,  
The Netherlands*

**Editor for Topical Reviews**  
Alex Rae-Grant  
*Cleveland Clinic, USA*

**Co-editors for Controversies in MS**  
Jaume Sastre-Garriga  
*Centre d'Esclerosi  
Múltiple de Catalunya  
(Cemcat), Spain*

Matilde Inglese  
*Mount Sinai School of  
Medicine, USA*

**Editor for Clinical  
Cases/Social Media Editor**

Wallace Brownlee  
*University College London, UK*

**Co-editor**  
Bernhard Hemmer  
*Technische Universität München,  
Germany*

## Associate Editors

Takahiko Saida  
*Kansai Multiple Sclerosis  
Center, Japan  
[President, PACTRIMS]*

Jack Antel  
*Montreal Neurologic  
Institute, Canada  
[ACTRIMS representative]*

Jorge Correale  
*Institute for Neurological  
Research, Argentina  
[President, LACTRIMS]*

**Editor en español**  
Dr. Carlos Alejandro Vrech

## Editorial Board

Nathalie Arbour  
*Université de Montréal, Canada*

Sergio Baranzini  
*University of California San Francisco, USA*

Frederik Barkhof  
*Vrije Universiteit, The Netherlands and  
University College London, Institutes of  
Biomedical Engineering and Neurology, UK*

Ralph Benedict  
*University of Buffalo, USA*

Jeff Bennett  
*University of Colorado, Denver, USA*

Alexey Boyko  
*Pirogov's Russian National Research Medical  
University, Russia*

Simon Broadley  
*Griffith University, Australia*

Peter A Calabresi  
*Johns Hopkins, USA*

Nancy Chiaravalloti  
*Kessler Foundation, USA*

Olga Ciccarelli  
*University College London, Institute of  
Neurology, UK*

Manuel Comabella  
*Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya,  
Spain*

Giancarlo Comi  
*Vita-Salute San Raffaele University and Scientific  
Institute, Italy*

Gary Cutter  
*University of Alabama at Birmingham, USA*

Ulrik Dalgas  
*Aarhus University, Denmark*

Gabriele DeLuca  
*University of Oxford, UK*

Philip L De Jager  
*Brigham and Women's Hospital, USA*

Suhayl Dhib-Jalbut  
*UMDNJ-Robert Wood Johnson Medical School, USA*

Martin Duddy  
*Royal Victoria Infirmary, UK*

Ranjan Dutta  
*Cleveland Clinic, USA*

Franz Fazekas  
*Universitätsklinik für Neurologie, Austria*

Anthony Feinstein  
*University of Toronto, Canada*

Peter Feys  
*Hasselt University, Belgium*

Robert Fox  
*Cleveland Clinic, USA*

Robin Franklin  
*University of Cambridge, UK*

Mark Freedman  
*The Ottawa Hospital-General Campus, Canada*

Jennifer Freeman  
*University of Plymouth, UK*

Reinhard Hohlfeld  
*Ludwig-Maximilians University, Germany*

Hanneke Hulst  
*VU MS Centre Amsterdam, Netherlands*

Michael Hutchinson  
*St. Vincent's University, Hospital, Republic of Ireland*

Tomas Kalincik  
*University of Melbourne, Australia*

Joep Killestein  
*VU University Medical Center, Amsterdam, The  
Netherlands*

Ho J. Kim  
*Research Institute and Hospital of National  
Cancer Center, Korea*

Jun-ichi Kira  
*Kyushu University, Japan*

Tanja Kuhlmann  
*University of Münster, Germany*

Catherine Lubetzki  
*Salpêtrière Hospital, France*

Ruth Ann Marrie  
*University of Manitoba, Canada*

Gianvito Martino  
*San Raffaele Scientific Institute, Italy*

Veronique Miron  
*University of Edinburgh, UK*

Xavier Montalban  
*Vall d'Hebron University Hospital, Spain*

Kassandra Munger  
*Harvard School of Public Health, USA*

Maria Pia Amato  
*Department of Neurofarba, University of  
Florence, Italy*

Anne-Louise Ponsonby  
*Murdoch Children's Research Institute,  
University of Melbourne, Australia*

Daniel Reich  
*National Institutes of Health, Translational  
Neuroradiology Unit, USA*

Maria Rocca  
*San Raffaele Hospital, Italy*

Shiv Saidha  
*John Hopkins Hospital, USA*

Maria Pia Sormani  
*University of Genoa, Italy*

Mar Tintore  
*Hospital Vall d'Hebron, Spain*

Carmen Tur  
*University College London, UK*

Eluen Ann Yeh  
*The Hospital for Sick Children (SickKids),  
Canada*

Editorial Office/Submissions Co-ordinator Rowena Kemp



Edición en Español producida por HS Pharma Solutions S.R.L. [info@hspharmasolutions.com](mailto:info@hspharmasolutions.com)

# MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL

# MSJ

## ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 7 Eficacia comparativa del dimetilo de fumarato como tratamiento inicial y secundario de la EM**  
*Mathias Granqvist, Joachim Burman, Martin Gunnarsson, Jan Lycke, Petra Nilsson, Tomas Olsson, Peter Sundström, Anders Svenningsson, Magnus Vrethem, Thomas Frisell y Fredrik Piehl*

## ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 15 Perspectivas de los individuos con esclerosis múltiple sobre la interrupción de los tratamientos modificadores de la enfermedad**  
*Marisa P. McGinley, Philip A. Cola, Robert J. Fox, Jeffrey A. Cohen, John J. Corboy y Deborah Miller*

## REVISIÓN DE ACTUALIDAD

- 24 Análisis crítico de la inmunoterapia con helmintos en la esclerosis múltiple**  
*Marc Charabati, Sarah J Donkers, Megan C Kirkland y Lisa C Osborne*

Affiliated with the Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS), the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), the Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS), the Latin American Committee on Treatment and Research of Multiple Sclerosis (LACTRIMS) and Rehabilitation in Multiple Sclerosis (RIMS). MSJ is the official journal of the European Charcot Foundation.



Artículo de investigación original

# Eficacia comparativa del dimetilo de fumarato como tratamiento inicial y secundario de la EM

Mathias Granqvist, Joachim Burman , Martin Gunnarsson, Jan Lycke, Petra Nilsson, Tomas Olsson, Peter Sundström , Anders Svenningsson, Magnus Vrethem, Thomas Frisell y Fredrik Piehl

## Resumen

**Antecedentes:** Los estudios de evidencias del mundo real basadas en la población de la eficacia y tolerabilidad del dimetilo de fumarato en relación con las alternativas del tratamiento común son todavía limitados.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y la tolerabilidad clínicas del dimetilo de fumarato (DMF) como tratamiento inicial y secundario para los pacientes con esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR) en comparación con alternativas comunes de tratamiento en Suecia.

**Métodos:** Condujimos un estudio de cohorte de observación retrospectivo en toda la nación de todos los pacientes con EMRR identificados por medio del registro de EM sueco comenzando con DMF ( $n = 641$ ) o acetato de interferón/glatiramer (IFN/GA;  $n = 555$ ) como terapia inicial, o DMF ( $n = 703$ ) o fingolimod (FGL;  $n = 194$ ) después de cambiar desde IFN/GA entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2016.

**Resultados:** La tasa de discontinuación fue más baja con DMF como tratamiento inicial que con IFN/GA (tasa de riesgo ajustada (HR): 0,46, intervalo de confianza de 95% (IC): 0,37–0,58,  $p < 0,001$ ), pero más alta que con FGL como tratamiento secundario (HR: 1,51, IC: 1,08–2,09,  $p < 0,05$ ). La tasa de recaída anualizada (TRA) fue más baja con DMF comparada con IFN/GA (0,04, IC: 0,03–0,06 vs 0,10, IC: 0,07–0,13;  $p < 0,05$ ), pero no con FGL (0,03, IC: 0,02–0,05 vs 0,02, IC: 0,01–0,04;  $p = 0,41$ ). Finalmente, el tiempo para la primera recaída (TPR) fue más largo con DMF como tratamiento inicial, pero no secundario ( $p < 0,05$  y  $p = 0,20$ , respectivamente).

**Conclusión:** Nuestros hallazgos indican que el DMF tiene mejor *performance* que IFN/GA como tratamiento inicial para la EMRR. Comparado con FGL, el DMF mostró una tolerabilidad más baja, pero resultados de eficacia en su mayor parte semejantes.

**Palabras clave:** Esclerosis múltiple, recidivante-remitente, dimetilo de fumarato, interferón beta, acetato de glatiramer, FGL

Fecha de recepción: 1 de mayo de 2019; revisado: 30 de junio de 2019; aceptado: 2 de julio de 2019.

## Introducción

El dimetilo de fumarato (DMF) fue incluido en el programa de reembolso general para la esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR) en Suecia en mayo de 2014, siendo la primera terapia oral modificadora de la enfermedad (TME) con una amplia indicación que incluye pacientes vírgenes de tratamiento. La aprobación del DMF estuvo basada en dos estudios de fase III controlados con placebo, CONFIRM y DEFINE, que mostraron una reducción significativa en las tasas de recaída y los resultados de las imágenes de resonancia magnética (RMN) en comparación con placebo, con eficacia preservada en un estudio de extensión abierto.<sup>1–4</sup> Sin embargo, han surgido desde la aprobación ciertos temas de seguridad de relevancia para las eva-

luaciones riesgo-beneficio, tales como un aumento del riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.<sup>5–7</sup> También están altamente justificadas comparaciones más detalladas en el mundo real con alternativas comunes de tratamiento con respecto a los resultados de eficacia y tolerabilidad, en orden a mejorar la base de conocimiento para posicionar al DMF en relación con otras drogas en los algoritmos de tratamiento de la EMRR. Estudios previos han encontrado que el DMF tiene una tasa de discontinuación más alta que el FGL (FGL) y está asociado con proporciones más altas o semejantes de recaídas y nuevas lesiones en RMN T2 y reforzadas con gadolinio.<sup>8–11</sup> Sin embargo, los estudios existentes son relativamente pequeños y no representan una muestra basada en la población. Recientemente

Multiple Sclerosis Journal  
2020, Vol. 26(12) 1532–1539  
DOI: 10.1177/  
1352458519866600

© The Author(s), 2019.

Pautas de reutilización del artículo: [sagepub.com/journalspermissions](https://sagepub.com/journalspermissions)

Correspondencia a:  
M Granqvist  
Department of Clinical Neuroscience, Center for Molecular Medicine (CMM), Karolinska Institutet, Building L8:04, Karolinska Vägen 6, Solna, 171 76 Stockholm, Sweden.  
[mathias.granqvist@ki.se](mailto:mathias.granqvist@ki.se)

Mathias Granqvist  
Tomas Olsson  
Fredrik Piehl  
Department of Clinical Neuroscience, Center for Molecular Medicine (CMM), Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Joachim Burman  
Department of Neuroscience, Uppsala University, Uppsala, Sweden

Martin Gunnarsson  
School of Medical Sciences, Örebro University, Örebro, Sweden

Jan Lycke  
Department of Neuroscience and Physiology, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Sweden

Petra Nilsson  
Neurology Clinic, Skåne University Hospital, Lund, Sweden

Peter Sundström  
Department of Pharmacology and Clinical Neuroscience, Umeå University, Umeå, Sweden

Anders Svenningsson  
Department of Clinical Sciences, Danderyd Hospital, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Magnus Vrethem  
Department of Clinical and Experimental Medicine, Linköping University, Linköping, Sweden

Thomas Frisell  
Clinical Epidemiology Unit, Department of Medicine Solna, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden



efectuamos un estudio en dos condados suecos con un uso diferente del TME para pacientes vírgenes de tratamiento, que demostró que el rituximab mostró una persistencia de la droga mejor que todas las alternativas más comunes de TME, incluyendo el DMF.<sup>12</sup> Aquí extendemos estas observaciones a una cohorte nacional basada en la población, poniendo el foco en los resultados de eficacia del DMF comparados con dos alternativas comunes de TME para pacientes vírgenes de tratamiento y para pacientes experimentados en el tratamiento cambiando desde terapia de primera línea con interferón/acetato de glatiramer (IFN/GA), respectivamente.

## Métodos

### *Población del estudio*

Efectuamos un estudio de cohorte retrospectivo nacional de pacientes con EMRR que comenzaron un primer episodio de tratamiento con DMF o IFN/GA o un episodio de tratamiento secundario a continuación de IFN/GA con DMF o FGL entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2016. La cohorte fue observada hasta el 30 de junio de 2017. Los pacientes se identificaron por medio de un registro de EM nacional basado en la web (SMSreg; neuroreg.se), del cual se recogieron los datos basales y de resultados. El registro cubre aproximadamente el 90% de todos los pacientes de EM prevalentes en Suecia, el 90% de los cuales dieron consentimiento para el uso de los datos registrados con propósitos de investigación. La EMRR se diagnosticó de acuerdo con la revisión 2010 de los criterios de McDonald.<sup>13</sup> Las pautas para el seguimiento clínico de los pacientes de EMRR han sido publicadas por la Swedish MS Association, que las clínicas tratan de seguir (<http://www.mssallskapet.se/lakemedel/>).

Fueron incluidos los pacientes con diagnóstico de un síndrome clínicamente aislado (SCA) a la iniciación del tratamiento que se convirtieron en EM durante el período de observación. La cohorte de pacientes experimentados en el tratamiento comprendió solo a aquellos que previamente habían estado con IFN/GA y no habían discontinuado la terapia debido a embarazo o EM progresiva secundaria. El tratamiento con corticoesteroides, inmunoglobulinas o plasmaféresis no fue considerado en relación con la historia de tratamiento.

Los datos obtenidos del SMSreg fueron validados con la revisión de la historia clínica de los pacientes residentes del condado de Estocolmo, que constituyen aproximadamente el 10% de la población nacional.<sup>12</sup> Por consiguiente, los datos de los registros médicos

electrónicos de los tres mayores centros de tratamiento de la EM, del *Karolinska University Hospital Solna* y los hospitales Huddinge y Danderyd (que cubre un estimado > 90% de los pacientes de EM basados en tasas de prevalencia), tuvieron referencia cruzada con el SMSreg y fueron utilizados para los análisis de sensibilidad separados de los resultados de eficacia. Los pacientes de las cohortes de validación también fueron incluidos en las cohortes nacionales.

El Consejo regional de investigación ética de Estocolmo fue aprobado para el uso de los datos nacionales del SMSreg (2016/1590-32), además del acceso a la historia clínica en el condado de Estocolmo como parte del proyecto *Stockholm Prospective Assessment of MS* (2009/2107-31/2).

### *Recolección de datos y resultados*

Los datos recogidos del registro de EM comprendieron fecha de nacimiento, sexo, hospital, TME, fecha de iniciación y discontinuación de la droga, causa establecida de la discontinuación, puntaje de la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), datos de la evaluación y datos de las recaídas clínicas. Los datos adicionales recogidos por medio del registro para la validación de las cohortes dentro del condado de Estocolmo incluyeron la ocurrencia de los datos de la recaídas, la presencia de lesiones reforzadas con contraste y las lesiones de aparición reciente en imágenes ponderadas en T2 (T2 nuevas) con base en los informes originales de RMN y los eventos adversos. Los datos superpuestos tuvieron referencia cruzada con los datos del registro para evaluar la tasa de correspondencia y la validez de los datos del SMSreg.

Los resultados fueron la discontinuación de la droga por cualquier razón, incluyendo embarazo y conversión a EM progresiva secundaria, la causa establecida de la discontinuación, la tasa de recaída anualizada (TRA) y el momento de la primera recaída (TPR). Los resultados fueron especificados antes del análisis de los datos.

### *Análisis estadísticos*

Los análisis estadísticos y el procesamiento de los datos fueron efectuados en R, versión 3.4.0 (R Foundation) con los paquetes de sobrevida (versión 2.41–3) y *cmprsk* (versión 2.2–7).

Las covariables basales incluyeron la edad y el comienzo del tratamiento, el sexo, la EDSS, la duración desde el comienzo diagnóstico de la EM, el número de recaídas en el período de 2 años antes del comienzo del tratamiento, el centro de EM y, para la cohorte de



**Tabla 1.** Características basales – Tratamiento inicial.

Características basales del paciente			
Características	Grupo de tratamiento		p
	IFN/GA (n = 555)	DMF (n = 641)	
Edad, mediana (RIC), años	37,6 (28,9–45,9)	35,6 (28,5–44,2)	0,11
Sexo - masculino, n (%)	164 (29,5)	202 (31,5)	0,49
EDSS basal, mediana (RIC)	3,0 (2,0–4,0)	3,0 (1,0–5,0)	0,06
Duración de la EM, mediana (RIC), semanas			
Desde el debut	43,1 (16,4–175,3)	51,6 (15,1–204,5)	0,46
Desde el diagnóstico	3,0 (1,1–8,6)	2,6 (0,7–6,6)	0,01
Número de recaídas a los 24 meses antes del tratamiento, mediana (RIC)	1,0 (1,0–1,0)	1,0 (1,0–1,0)	0,17
Tiempo de seguimiento, mediana (RIC), días	954,0 (671,0–1164,0)	757,0 (519,0–941,0)	< 0,001

DMF: dimetilo de fumarato; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; IFN/GA: interferón/acetato de glatiramer; RIC rango intercuartilo.

tratamiento secundario, la terapia anterior y la causa de discontinuación y fueron ajustadas en los análisis subsiguientes. Las características basales se compararon utilizando la prueba exacta de Fisher o la prueba de chi cuadrado dependiendo del tamaño de la cohorte para las variables categóricas de sexo, EDSS, hospital, tratamiento anterior, causa de continuación y prueba de sum rank de Wilcoxon para las variables continuas de edad, duración de la EM desde el debut y diagnóstico, recaídas 2 años antes del tratamiento y tiempo de seguimiento.

Las curvas de Kaplan–Meier fueron usadas para visualizar y comparar las tasas de discontinuación de la droga entre los tratamientos. Los modelos de regresión de Cox fueron usados para calcular las tasas de riesgo (HR) y los intervalos de confianza de 95% (IC) para la discontinuación de la droga y el TPR controlado por las características basales descritas más arriba. La TRA se calculó con el monto total de las recaídas de cada paciente durante el período de tratamiento y comparados para cada grupo de tratamiento con los IC de 95% derivados usando la probabilidad de Poisson y el modelo de regresión de Cox.

## Resultados

### *Cohortes de pacientes nacionales*

En la cohorte de toda la nación, identificamos 641 pacientes que iniciaron un episodio de primer tratamiento con DMF y 555 con IFN/GA completando los criterios especificados durante el período de inclusión. La edad media fue de 37,6 años, con 30,6% masculinos,

y la cohorte fue seguida por 1521 personas años. La cohorte de pacientes que cambiaron de IFN/GA e iniciaron DMF o FGL comprendió 703 y 94 pacientes, respectivamente, con una edad media de 41,8 años (30,8% masculinos) y fueron seguidos por 1517 personas años. Las características basales de los pacientes variaron entre los grupos de tratamiento (Tablas 1 y 2). Los pacientes tratados con DMF como terapia inicial tuvieron una demora levemente más corta entre el diagnóstico y la iniciación de la droga comparados con IFN/GA. En la comparación del grupo de tratamiento de segunda línea, los pacientes con DMF tuvieron un porcentaje más bajo de masculinos (29,2% y 36,6%). Las características basales de los pacientes dentro de Estocolmo fueron semejantes si estaban recogidas de los datos del registro y de la revisión de la historia clínica (ver Figura Suplementaria e-1 y Tablas Suplementarias e-1 y e-2).

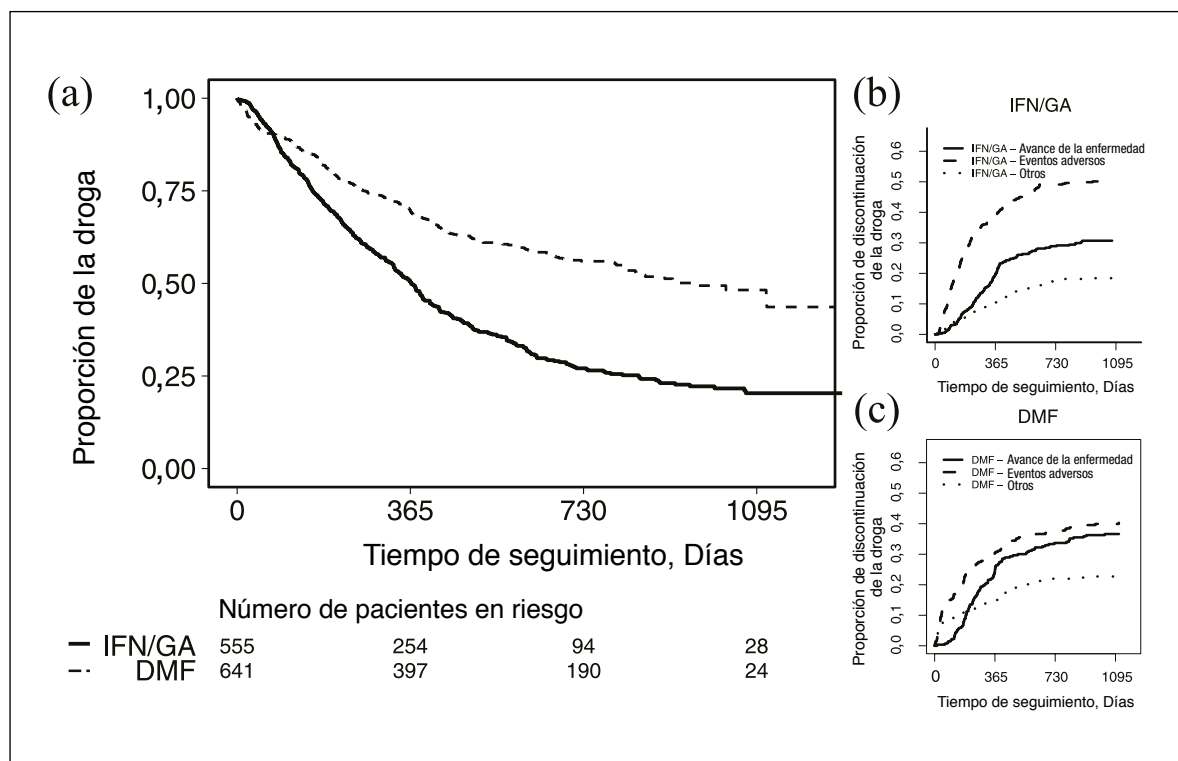
### *Discontinuación de la droga*

La tasa de discontinuación de la droga fue más baja entre los pacientes tratados con DMF comparados con IFN/GA (HR ajustada a: 0,46, IC de 95%: 0,37–0,58,  $p < 0,001$ ; ver Figura 1). En total, 275 de 641 (42,7%) pacientes con DMF y 391 de 555 (70,5%) pacientes tratados con IFN/GA discontinuaron el tratamiento con tasas de discontinuación anual de 0,31 y 0,63, respectivamente. Las razones para la discontinuación de la droga fueron similares entre los grupos de tratamiento, siendo la más frecuente eventos adversos (17,2%) y el avance de la enfermedad (15,6%) para DMF, y eventos adversos (35,7%) y el avance de la enfermedad (21,6%) para IFN/GA.

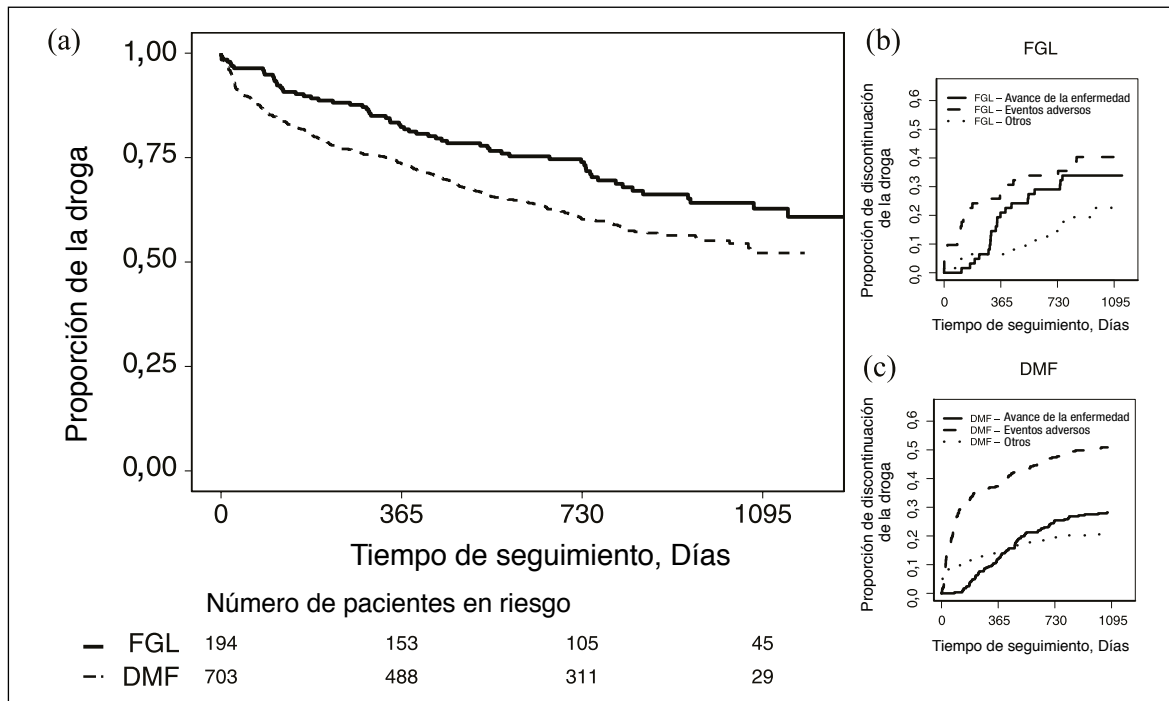
**Tabla 2.** Características basales – Tratamiento secundario.

Características	Grupo de tratamiento		p
	FGL (n = 194)	DMF (n = 703)	
Edad, mediana (RIC), años	41,2 (33,0–46,8)	41,8 (34,8–48,6)	0,18
Sexo – masculino, n (%)	71 (36,6)	205 (29,2)	0,05
EDSS basal, mediana (RIC)	1,5 (1,0–2,0)	1,5 (1,0–2,0)	0,71
Duración de la EM, mediana (RIC), semanas			
Desde el debut	320,6 (137,2–610,1)	332,1 (150,7–710,7)	0,26
Desde el diagnóstico	194,3 (90,1–362,1)	207,7 (89,8–451,8)	0,42
Número de recaídas a los 24 meses antes del tratamiento, mediana (RIC)	1,0 (1,0–2,0)	1,0 (1,0–2,0)	0,55
Tiempo de seguimiento, mediana (RIC), días	965,5 (668,8–1158,8)	820,0 (700,5–1009,0)	< 0,001
Terapia anterior, n (%)			
Interferón	174 (89,7)	607 (86,3)	
Acetato de glatiramer	20 (10,3)	96 (13,7)	

DMF: dimetilo de fumarato; RIC: rango intercuartil; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; EM: esclerosis múltiple; FGL: fingolimod



**Figura 1.** Discontinuación de la droga y razones para la discontinuación del tratamiento inicial: (a) Kaplan–Meier y (b, c) las curvas de incidencia acumulativa para la EMRR tratadas con interferón/acetato de glatiramer (IFN/GA; b) y dimetilo de fumarato (DMF; c) como tratamiento inicial. El avance de la enfermedad y los eventos adversos fueron las causas más comunes de discontinuación de la droga entre los pacientes tratados con IFN/GA y DMF, respectivamente.



**Figura 2.** Discontinuación de la droga y razones para la discontinuación del tratamiento inicial: (a) Kaplan–Meier y (b, c) las curvas de incidencia acumulativa para la EMRR tratadas con fingolimod (FGL; b) y dimetilo de fumarato (DMF; c) como tratamiento después de discontinuar el tratamiento con interferón, acetato de glatiramer o dimetilo de fumarato. Los eventos adversos representaron la causa más común de discontinuación de FGL y DMF.

En contraste, la tasa de discontinuación de la droga fue más alta para el DMF como tratamiento de segunda línea comparado con FGL (HR: 1,51, IC de 95%: 1,08–2,09,  $p < 0,05$ ; ver Figura 2). En total, 290 de 703 (41,3%) pacientes tratados con DMF discontinuaron el tratamiento y 62 de 213 (29,1%) para FGL, que corresponde a tasas de discontinuación anual de 0,25 y 0,16, respectivamente. La mayoría de los pacientes que terminaron con DMF lo hicieron debido a eventos adversos (20,8%), seguidos por el avance de la enfermedad (11,5%). Para el FGL, las proporciones correspondientes fueron 13,4% y 10,8%, respectivamente.

#### Predictores de discontinuación

La estratificación por edad  $\geq 40$ , sexo, EDSS basal  $\geq 3,5$  y el año calendario de comienzo del tratamiento no influyeron en la probabilidad de discontinuación de la droga con DMF, ni como inicial ni como segunda línea. Sin embargo, los pacientes que discontinuaron el tratamiento inicial con IFN/GA debido al avance de la enfermedad tuvieron una tasa de riesgo más alta de discontinuar DMF como tratamiento secundario por cualquier razón (*odds ratio* (OR): 1,69, IC de 95%: 1,11–2,57,  $p = 0,01$ ) en comparación con los pacientes con DMF que discontinuaron IFN/GA debido a eventos adversos u otras razones. En contraste, la disconti-

nuación de DMF como tratamiento secundario debido al avance de la enfermedad específicamente no alcanzó significación cuando se compararon los mismos dos grupos (OR: 1,34, IC de 95%: 0,67–2,68,  $p = 0,40$ ).

#### Recaída

Los pacientes tratados inicialmente con DMF tuvieron una TRA de 0,04 (IC de 95%: 0,03–0,06), que fue significativamente más baja comparada con 0,10 para IFN/GA (IC de 95%: 0,07–0,13,  $p < 0,05$ ), además de una tasa más baja de primera recaída en tratamiento en relación con IFN/GA (HR: 0,53, IC de 95%: 0,30–0,95,  $p < 0,05$ ).

La TRA para los pacientes tratados con DMF después de IFN/GA fue de 0,03 (IC de 95%: 0,02–0,05), que no difirió significativamente en comparación con FGL (0,02, IC de 95%: 0,01–0,04,  $p = 0,41$ ). El DMF y el FGL tampoco difirieron en la tasa de primera recaída en tratamiento (HR: 1,88, 0,63–5,57,  $p = 0,26$ ).

#### Patrones de prescripción en el tiempo

Las prescripciones de DMF como tratamiento inicial variaron entre los años calendario y las de IFN/GA disminuyeron de manera consistente. Cuando se combinaron, ambos tratamientos disminuyeron con el tiempo

(Tabla Suplementaria e-5). También las prescripciones de DMF y FGL como tratamientos de segunda línea después de IFN/GA disminuyeron desde 2014 a 2016 (Tabla Suplementaria e-5). Sin embargo, el año calendario de prescripción no afectó significativamente las tasas de discontinuación para las dos cohortes de pacientes durante el tiempo de observación.

#### *La cohorte del condado de Estocolmo y el análisis de sensibilidad*

En total, 205 pacientes comenzaron con IFN/GA ( $n = 94$ ) o DMF ( $n = 111$ ) en la cohorte nacional donde se trataban dentro del condado de Estocolmo. De estos, 188 (90 pacientes con IFN/GA y 98 con DMF) fueron incluidos después de la revisión de la historia clínica (ver Figura Suplementaria e-1). Las características basales entre las cohortes fueron comparables (Tablas Suplementarias e-1 y e-2). La tasa de discontinuación anual de la droga fue similar para las dos cohortes, 0,81 para IFN/GA y 0,32 para DMF en la cohorte con base en el registro correspondiente a 0,86 y 0,31 para la cohorte con datos de las historias clínicas (Figuras Suplementarias e-2 y e-3 y Tablas Suplementarias e-4 y e-5).

También se compararon los resultados para IFN y GA, por separado, con el DMF (ver Tabla Suplementaria e-6). Los resultados fueron semejantes para IFN con IFN/GA combinados cuando se compararon con DMF. Para GA, la TRA fue similar al DMF.

La ocurrencia de lesiones reforzadas con contraste en la RMN por pacientes con escaneo de RMN para los pacientes que comenzaron un TME de primera línea fue de 0,1 para IFN/GA y de 0,03 para DMF (OR: 0,29, IC de 95%: 0,04–1,7,  $p = 0,18$ ) y para los que comenzaron un TME de segunda línea fue de 0,05 para FGL y de 0,03 para DMF (OR: 0,08, IC de 95%: 0,01–4,9,  $p = 0,25$ ).

#### **Discusión**

Efectuamos aquí un estudio comparativo retrospectivo nacional de DMF *versus* IFN/GA como tratamiento inicial y DMF *versus* FGL como tratamiento secundario después de IFN/GA, respectivamente, en pacientes con EMRR. El DMF mostró una eficacia clínica más alta comparada con IFN/GA como tratamiento inicial de la EMRR con tasas más bajas de discontinuación de la droga y de recaídas. Cuando se comparó por separado, el GA mostró una tasa de recaídas similar al DMF, aunque esto podría posiblemente atribuirse a la divergencia con un tamaño de grupo más pequeño. Comparado con FGL, sin embargo, el DMF mostró una tasa de discontinuación más alta, aunque la tasa

de recaídas no difirió de forma significativa. Los eventos adversos fueron la causa de discontinuación más común para todos los grupos, seguida por el avance de la enfermedad. Nuestros datos demuestran una rápida adopción del DMF después de su lanzamiento en 2014, que había sido descrito primariamente como un tratamiento de primera o segunda línea para la EMRR, lo que probablemente refleja una alta demanda entre los pacientes y neurólogos tratantes de alternativas para terapias previamente existentes.<sup>14</sup> Nosotros y otros hemos demostrado previamente que las tasas de persistencia de la droga con IFN/GA son bajas en el contexto del mundo real, dependiendo de una eficacia y tolerabilidad relativamente bajas.<sup>12</sup> Las actuales pautas nacionales suecas para el tratamiento de la EMRR incluyen el DMF junto con IFN/GA y teriflunomida como opciones de tratamiento inicial para los pacientes que no muestran un curso agresivo de la enfermedad desde el comienzo.<sup>15</sup> En contraste, el DMF no está incluido entre los TME recomendados para el tratamiento de la escalada de avance de la enfermedad, donde se recomiendan, en lugar de FGL, alemtuzumab y natalizumab. Sin embargo, nuestros datos demuestran que el DMF también se usa como terapia de incremento después de IFN/GA, lo que puede reflejar otras consideraciones como enfermedades concomitantes, potencial teratogénico o procedimientos de monitoreo con otras alternativas de TME. Aquí nosotros encontramos que las tasas de discontinuación debidas a falta de efecto del DMF como tratamiento de segunda línea fueron numéricamente más bajas comparadas con el DMF como tratamiento inicial (11,5% *vs* 15,6%) lo que fue inesperado dados los estudios anteriores que mostraban un efecto del tratamiento mayor entre los más jóvenes ( $\leq 40$  años), pacientes vírgenes de tratamiento con puntaje de la EDSS basal más bajo.<sup>16</sup>

Es evidente, sin embargo, comparando las tasas de prescripción año por año, que las prescripciones de DMF, junto con IFN/GA, son decrecientes en el tiempo como reflejo de una mayor tendencia a comenzar TME percibidos como más eficaces incluso en pacientes con falta de predictores negativos. En particular, este cambio ha sido alimentado por datos del mundo real que demuestran una efectividad y/o tolerabilidad del tratamiento significativamente más alta con rituximab comparado con otras alternativas del tratamiento, incluso el DMF.<sup>12</sup> Comparando discontinuaciones de la droga para IFN/GA por año de prescripción, observamos un aumento de la tasa de discontinuación entre 2012 y 2014, lo que coincide con el lanzamiento del DMF y un aumento del uso *fuera de la indicación* de rituximab. Por eso parece evidente que el umbral para discontinuar IFN/GA ha disminuido a favor de alter-

nativas con tolerabilidad y/o eficacia más altas.<sup>17</sup> Una probable explicación del rápido cambio en el uso de los TME en Suecia ha sido el uso del reembolso financiado públicamente, que cubre todos los TME incluso el rituximab, combinados con pautas no vinculantes con respecto a la elección del TME. Incluso mostrando un mejor perfil de tolerabilidad que IFN/GA, los eventos adversos fueron la principal razón para terminar con el DMF, aunque generalmente eran de naturaleza leve a moderada. En la cohorte nacional, una proporción de pacientes terminaron con el tratamiento declarando “otras razones” y es probable que temas de tolerabilidad no severos expliquen una proporción de estas. El SMSreg, de forma similar a muchos otros registros voluntarios, se enfocó en los resultados de eficacia, lo que significa que los estudios de seguridad comparativos necesitarán complementarse con fuentes de información adicionales, como estudios de asociación que implican registros de atención de la salud nacional, cáncer y mortalidad.

En contraste, tenemos razones para creer que los datos con respecto a las discontinuaciones debidas a falta de efecto son más confiables, especialmente desde que los resultados pueden validarse con la revisión de la historia clínica en una proporción significativa de casos. Por eso, las tasas de discontinuación del DMF fueron comparables a nivel nacional y regional, indicando una información confiable del SMSreg. Las tasas de discontinuación del DMF, el FGL e IFN/GA fueron también coherentes con publicaciones anteriores, lo que ha incluido todas las líneas de tratamiento.<sup>8-11,18</sup> Además, una validación nacional en gran escala contra el registro de datos médicos ingresados en el SMSreg para 3012 pacientes que comenzaron un tratamiento de primera o segunda línea después de 2010, de los cuales muchos se superponen con esta cohorte de estudio, fue completada recientemente como parte del estudio COMBAT-MS (NCT03193866).<sup>19</sup> Los resultados de este estudio demuestran una precisión muy alta para los episodios de tratamiento y un moderado subinforme de recaídas (sumado 35%). Mientras que los datos de RMN en cierto grado fueron incompletos (34% de los datos actualizados), pero también subinformados (sumado 71%). Estratificada por TME, la validación también encontró un subregistro levemente más alto de recaídas para los pacientes tratados con IFN/GA en comparación con otros TME. Esto sugiere que las diferencias entre DMF e IFN/GA pueden estar levemente subestimadas, mientras, en contraste, las diferencias entre DMF y FGL son más confiables. Sin embargo, dada la mayor discrepancia de los datos de RMN, estos fueron omitidos como variable y resultado basal a pesar de la obvia relevancia clínica. Además, debido

al relativamente corto período de observación del estudio, el progreso de la EDSS no fue incluido como una medida de resultado mientras que la EDSS todavía fue incluida como factor basal en los modelos de regresión.

Una debilidad de este estudio es el diseño no aleatorizado, lo que hace difícil excluir que los confundentes no fuesen la causa de tener resultados afectados. Sin embargo, grandes estudios basados en la población, que incluyen todos los tipos de pacientes encontrados en la práctica clínica, que abordan el DMF y comparadores relevantes son todavía raros, y nuestros hallazgos serían de relevancia para evaluaciones comparativas de la eficacia de los tratamientos estudiados.

### Conclusión

En conclusión, encontramos aquí que el DMF tuvo mejor *performance* que IFN/GA como tratamiento inicial para los pacientes de EMRR, con tasas de recaída más bajas y una proporción más alta de pacientes que permanecen en tratamiento durante un período hasta de 3 años. Como terapia secundaria después de cambiar desde IFN/GA, el FGL mostró tasas de discontinuación más bajas que el DMF, principalmente motivadas por una mejor tolerabilidad, mientras que las medidas de eficacia no difieren de forma significativa. Se justifican estudios adicionales para abordar el perfil de riesgo-beneficio comparativo a largo plazo de estos TME.

### Declaración de conflictos de intereses


M.G. y T.F. declaran no tener conflictos de intereses. J.B. ha recibido apoyo para viajar y/o honorarios de lectura de Almirall, Biogenidec, Genzyme/Sanofiaventis, Hospira y Merckserono y una beca condicional de investigación de Merckserono. J.L. recibió apoyo para viajar y/u honorarios de lectura de Biogen, Novartis, Teva y Genzyme/Sanofi Aventis; se ha desempeñado en juntas de consejo científico para Almirall, Teva, Biogen, Novartis y Genzyme/Sanofi Aventis; se desempeña en el consejo editorial de *Acta Neurologica Scandinavica*; y ha recibido becas incondicionales de investigación de Biogen, Novartis y Teva. P.N. ha sido miembro de juntas consejeras, recibió honorarios por lecturas de Biogen Idec, Merck Serono, Sanofi Aventis, Novartis y Genzyme y recibió becas irrestrictas de Biogen Idec. T.O. informa becas del Swedish Research Council, la Knut and Alice Wallenberg Foundation y la Swedish Brain Foundation durante la conducción de este estudio, becas y honorarios personales de Biogen, Genzyme y Novartis, y honorarios personales de Merck, fuera del trabajo remitido. P.S. ha recibido honorarios de Biogen por desempeñarse como miembro de un comité de becas. A.S. se desem-


peñó en una junta consejera para Sanofi-Genzyme y recibió financiación para viajar de Biogen Idec. F.P. ha recibido becas de investigación de Biogen, Novartis y Genzyme y honorarios como presidente de DMC en estudios clínicos con Parexel.

### Financiación

El(Los) autor(es) declaran la recepción del siguiente apoyo financiero para la investigación, autoría y/o publicación de este artículo: Este estudio fue apoyado por financiación de Neuroförbundet, Stockholms Läns Landsting y Vetenskapsrådet, lo que se agradece.

### ORCID iD

Joachim Burman  <https://orcid.org/0000-0002-7045-1806>

Peter Sundström  <https://orcid.org/0000-0003-3552-1861>

### Material Suplementario

El material suplementario de este artículo está disponible online.

### Referencias

- Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12):1098–1107.
- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12):1087–1097.
- Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, et al. Efficacy and safety of delayed-release dimethyl fumarate in patients newly diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). *Mult Scler* 2015; 21(1): 57–66.
- Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler* 2017; 23(2):253–265.
- Ermis U, Weis J and Schulz JB. PML in a patient treated with fumaric acid. *N Engl J Med* 2013; 368(17): 1657–1658.
- Van Oosten BW, Killestein J, Barkhof F, et al. PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. *N Engl J Med* 2013; 368(17): 1658–1659.
- Nieuwkamp DJ, Murk J-L, Cremers CHP, et al. PML in a patient without severe lymphocytopenia receiving dimethyl fumarate. *N Engl J Med* 2015; 372(15):1474–1476.
- Vollmer B, Nair KV, Sillau SH, et al. Comparison of fingolimod and dimethyl fumarate in the treatment of multiple sclerosis: Two-year experience. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2017; 3(3): 2055217317725102.
- Vollmer B, Ontaneda D, Bandyopadhyay A, et al. Discontinuation and comparative effectiveness of dimethyl fumarate and fingolimod in 2 centers. *Neurol Clin Pract* 2018; 8(4): 292–301.
- Hersh CM, Love TE, Cohn S, et al. Comparative efficacy and discontinuation of dimethyl fumarate and fingolimod in clinical practice at 12-month follow-up. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 10: 44–52.
- Kalincik T, Kubala Havrdova E, Horakova D, et al. Comparison of fingolimod, dimethyl fumarate and teriflunomide for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 458–468.
- Granqvist M, Boremalm M, Poorghobad A, et al. Comparative effectiveness of rituximab and other initial treatment choices for multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2018; 75(3): 320–327.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292–302.
- Hutchinson M. In the coming year we should abandon interferons and glatiramer acetate as first line therapy for MS: Commentary. *Mult Scler* 2013; 19(1): 29–30.
- Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling av multipel skleros (MS) – behandlingsrekommendation, 2015, [https://lakemedelsverket.se/upload/halsooch-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Lakemedelsbehandling\\_av\\_multipel\\_skleros\\_MS\\_behandlingsrekommendation\\_webb.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/halsooch-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Lakemedelsbehandling_av_multipel_skleros_MS_behandlingsrekommendation_webb.pdf)
- Bar-Or A, Gold R, Kappos L, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Subgroup analyses of the DEFINE study. *J Neurol* 2013; 260(9): 2297–2305.
- Eriksson I, Komen J, Piehl F, et al. The changing multiple sclerosis treatment landscape: Impact of new drugs and treatment recommendations 2018; 74:663–670.
- Hersh CM, Love TE, Bandyopadhyay A, et al. Comparative efficacy and discontinuation of dimethyl fumarate and fingolimod in clinical practice at 24-month follow-up. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2017; 3(3): 2055217317715485.
- Alping P, Piehl F, Langer-Gould A, et al. Validation of the Swedish Multiple Sclerosis Register. *Epidemiology* 2019; 30(2): 230–233.



# Perspectivas de los individuos con esclerosis múltiple sobre la interrupción de los tratamientos modificadores de la enfermedad

Marisa P. McGinley, Philip A. Cola, Robert J. Fox , Jeffrey A. Cohen , John J. Corboy y Deborah Miller 

## Resumen

**Antecedentes:** La investigación terapéutica en la esclerosis múltiple (EM) se ha centrado en el desarrollo de tratamientos con poca investigación sobre la posibilidad de interrumpir los tratamientos modificadores de la enfermedad (TME).

**Objetivo:** Comprender la opinión de los individuos con EM sobre la suspensión de los TME y los factores que influyen en el proceso de toma de decisiones.

**Métodos:** Se utilizó un método mixto a partir de tres grupos de enfoque a partir de los cuales se desarrolló una encuesta. Esta encuesta se envió a 1000 participantes en el registro del *North American Research Committee on Multiple Sclerosis* (Comité de Investigación de Esclerosis Múltiple de América del Norte) que cumplieran con los criterios de inclusión (edad  $\geq 45$  años; con el TME más reciente  $\geq 5$  años). Se utilizaron el análisis descriptivo y el modelado de ecuaciones estructurales.

**Resultados:** De los 1000 participantes que recibieron la encuesta, 377 dieron respuestas completas y cumplieron los criterios de inclusión. Solo el 11,9% de los participantes informó que, si su enfermedad se consideraba estable, contemplarían la posibilidad de suspender los medicamentos. Un nivel alto de locus externos de control en otros influyentes, como los médicos, disminuyó significativamente la probabilidad de considerar la interrupción.

**Conclusiones:** La mayoría de los individuos con EM informó que no han considerado la posibilidad de suspender el tratamiento de la EM si su enfermedad se consideraba “no activa”. A medida que se obtengan los resultados de los estudios relativos a la interrupción del TME, la información de los médicos será una parte importante del proceso de toma de decisiones de las personas.

**Palabras clave:** Esclerosis múltiple, tratamiento modificador de la enfermedad, interrupción, compromiso del paciente.

Fecha de recepción: 18 de enero de 2019; revisado: 2 de julio de 2019; aceptado: 6 de julio de 2019.

## Introducción

El primer tratamiento modificador de la enfermedad (TME) para la esclerosis múltiple (EM) fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1993. Desde entonces, el campo se ha centrado en mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la EM, con una discusión limitada sobre si los TME pueden interrumpirse de manera segura. Recientemente, se han realizado varios estudios observacionales que abordan la interrupción del TME. Un estudio comparó los “pacientes que suspendían el tratamiento” del TME que eran  $\geq 18$  años y no presentaban recaídas durante  $\geq 5$  años con un grupo de “pacientes que continuaron el TME” emparejados según la propensión.<sup>1</sup> En el estudio se encontró que los individuos que interrumpieron su TME tenían

una tasa de recaída similar a los que continuaban con sus medicamentos, pero un riesgo más alto de progresión de la discapacidad. En otro estudio de individuos con EM remitente recidivante (EMRR) que utilizaban medicamentos inyectables se encontró que los individuos de mayor edad ( $\geq 45$  años) con TME durante  $\geq 4$  años sin indicios de actividad de la enfermedad clínica o radiológica tenían una mayor probabilidad de permanecer sin recidivas después de la interrupción del TME.<sup>2</sup> En un estudio pequeño, con una edad media de 50 años en la interrupción, se informó la recurrencia leve en el 35% de los individuos que usan tratamientos inyectables, mientras que 10 de 15 de los que interrumpieron el uso de natalizumab tuvieron recurrencia y 5 de 15 tuvieron un rebote de la actividad de la enferme-

*Multiple Sclerosis Journal*

2020, Vol. 26(12) 1581-1589

DOI: 10.1177/  
1352458519867314

© The Author(s), 2019  
Pautas de reutilización del  
artículo: [sagepub.com/  
journals-permissions](http://sagepub.com/journals-permissions)

Correspondencia a  
MP McGinley  
Mellen Center for Multiple  
Sclerosis Treatment and  
Research, Cleveland Clinic,  
9500 Euclid Avenue, U-10  
Cleveland, OH 44195,  
Estados Unidos.  
[meginlm@ccf.org](mailto:meginlm@ccf.org)

**Marisa P. McGinley**  
**Robert J. Fox**  
**Jeffrey A. Cohen**  
**Deborah Miller**  
Mellen Center for Multiple  
Sclerosis Treatment and  
Research, Cleveland Clinic,  
Cleveland, OH,  
Estados Unidos.

**Philip A Cola**  
Department of Design &  
Innovation, Case Western  
Reserve University,  
Cleveland, OH,  
Estados Unidos.

**John J. Corboy**  
Rocky Mountain MS Center,  
University of Colorado,  
Aurora, CO,  
Estados Unidos.



dad.<sup>3</sup> Finalmente, en un estudio de 65 individuos con EM progresiva (EMP) se encontró que > 90% de los que interrumpieron el TME se mantuvo estable.<sup>4</sup> En conjunto, estos estudios indican que puede haber un tiempo apropiado y seguro para considerar la interrupción del TME.

También existe una justificación biológica subyacente para la interrupción del TME. En la EMRR temprana, hay una actividad de lesión focal recurrente, que disminuye con el paso del tiempo. En la EMP, la patología subyacente es probablemente una combinación de inflamación compartimentada o neurodegeneración.<sup>5,6</sup> Los TME disponibles han sido más exitosos en el tratamiento de las manifestaciones inflamatorias de la EM. A medida que los individuos con EM envejecen, el componente neurodegenerativo continuado se vuelve relativamente más importante y los TME disponibles todavía no han demostrado tener un impacto sustancial durante esta fase de la enfermedad. Un ensayo de interrupción del TME aleatorizado, en curso, financiado por el *Patient-Centered Outcomes Research Institute* (Instituto de investigación de resultados centrados en el paciente) denominado *Discontinuation of Disease Modifying Therapies in Multiple Sclerosis* (Discontinuación de los tratamientos modificadores de la enfermedad en la esclerosis múltiple) (DISCO-MS NCT03073603), tiene como objetivo evaluar con mayor rigor este problema. Los criterios de inclusión clave para este estudio son cualquier paciente con EM que tenga  $\geq 55$  años con enfermedad “no activa” definida como ausencia de recaídas o actividad de la lesión por resonancia magnética (RM) en los 5 años anteriores de tratamiento.

A medida que se obtienen más pruebas con respecto a la seguridad de la interrupción del TME, es importante que se comprendan mejor las perspectivas de los individuos con EM en relación con este tema. El aporte de los pacientes con EM es importante tanto para el diseño de ensayos como para la difusión de los resultados. El objetivo de este estudio fue que participaran los pacientes con EM al proporcionar su opinión general sobre la interrupción del tratamiento y desarrollar una mejor comprensión de algunos de los factores que están asociados con sus decisiones.

### Materiales y métodos

#### *Grupos de enfoque, diseño y administración de encuestas*

Se realizaron grupos de enfoque para comprender las perspectivas de los individuos con EM con respecto a la iniciación del TME, la función del TME, las razones por las cuales considerarían suspender el tratamiento,

las preocupaciones con respecto a la suspensión y qué quisieran que comprendiera la atención de EM si suspendieran el tratamiento. Se realizaron tres grupos de enfoque separados para obtener puntos de vista únicos: EMRR no activa con TME, EMP no activa con TME y participantes que ya habían interrumpido su TME. Los criterios de inclusión para los participantes de los grupos de enfoque fueron un diagnóstico de EM, edad  $\geq 55$  años, capacidad para dar consentimiento informado para la participación en el estudio y fluidez en inglés. Además, para dos de los grupos de enfoque los participantes debían tener un TME y para el otro los participantes tenían que haber tenido previamente un TME. Por último, todos los participantes debieron tener enfermedad “no activa”, definida como ausencia de recaídas o actividad de lesión por RM durante al menos 5 años. Los participantes de los grupos de enfoque se incluyeron de *Cleveland Clinic* durante 2 meses. Se creó una guía de moderador como una plantilla para temas que debían explorarse. Uno de los autores (DM) supervisó la saturación del contenido durante la recopilación de datos. Cada reunión del grupo de enfoque duró entre 60 y 90 minutos. Los participantes proporcionaron el consentimiento informado por escrito aprobado por la Junta de revisión institucional (IRB, *Institutional Review Board*) de *Cleveland Clinic*. El tamaño de la muestra del grupo de enfoque se estableció entre 5 y 10 participantes a partir de la metodología descrita previamente para representar varias opiniones y facilitar la conversación.<sup>7-9</sup>

Las grabaciones de audio digital de los grupos de enfoque se transcribieron literalmente y se verificaron para corroborar la exactitud. Dos autores (M.M. y D.M.) realizaron análisis cualitativos de las grabaciones y las transcripciones, identificaron dominios de contenido y temas emergentes e interpretaron los datos. Estos resultados se utilizaron para informar el desarrollo de una encuesta. Se incorporaron escalas validadas que reflejaban los conceptos emergentes de los grupos de enfoque. Los autores revisaron en detalle la encuesta y fue preevaluada para la legibilidad antes de que se programara en una herramienta de distribución de la encuesta y base de datos (RedCap).

Se solicitaron mil participantes en el registro del Comité de investigación de esclerosis múltiple de América del Norte (NARCOMS, *North American Research Committee on Multiple Sclerosis*), un registro voluntario autoinformado para individuos con EM.<sup>10</sup> Los participantes potenciales tenían  $\geq 45$  años y respondieron en su encuesta semestral más reciente de NARCOMS que habían estado con su TME más reciente durante, al menos, 5 años. A estas personas se les proporcionó

**Tabla 1.** Resumen de variables incluidas en el modelo de ecuaciones estructurales.

Tipo de variable	Nombre de variable	Número de elementos utilizados	Tipo de escala y tipo de variable	Definición
Independiente	Ansiedad generalizada	7 de 7	5 puntos–reflectante	Nivel percibido de ansiedad que se experimenta
Independiente	Alfabetización sanitaria (HL)	1 de 1 con 70 puntos de decisión	4 puntos– puntuación total formativa	Escala de METER de alfabetización sanitaria autoadministrada para utilizar en entornos clínicos
Independiente	Locus de control LOC interno LOC externo	16 de 18 5 de 6 11 de 12	6 puntos–escala reflectante MHLC	Mide el locus de control de salud multidimensional (interno y externo)
Dependiente	Interrumpir la medicación (DCM)	1 de 1	5 puntos– categórica	Probabilidad de que se interrumpa el tratamiento modificador de la enfermedad
Control	Edad	1 de 1	Categórica	Varón o mujer
Control	Sexo	1 de 1	5 puntos– categórica	Edad de grupo en años
Control	Duración de EM	1 de 1	Categórica	Duración del diagnóstico de EM
Control	Recidivante remitente	1 de 1	Categórica	¿El participante tiene EMRR?

EM: esclerosis múltiple; EMRR: esclerosis múltiple recidivante remitente; LOC (*locus of control*): Locus de control; METER (*Medical Term Recognition Test*): Prueba de reconocimiento de términos médicos; MHLC (*Multi-Dimensional Health Locus of Control*): Locus de control de salud multidimensional.

un enlace para completar la encuesta. La encuesta fue aprobada por el IRB de *Cleveland Clinic*.

#### Medidas de la encuesta

El criterio principal de valoración fue la probabilidad de que los participantes consideraran interrumpir su TME. A los participantes se les dio una definición de la actividad de la enfermedad y se les preguntó “si la EM no estaba activa en función de los criterios anteriores, ¿qué probabilidad habría de considerar la interrupción del tratamiento modificador de la enfermedad?” Las respuestas fueron en una escala de 5 puntos similar a Likert. Se incorporaron las siguientes escalas validadas para medir los conceptos de los grupos de enfoque: Escala de ansiedad generalizada (GAD-7, *Generalized Anxiety Scale*),<sup>11</sup> una breve escala de ansiedad experimentada en la última semana; Prueba de reconocimiento de términos médicos (METER, *Medical Term Recognition Test*),<sup>12</sup> una breve escala de alfabetización sanitaria; y escala del locus de control de salud multidimensional (MHLC, *Multi-Dimensional Health Locus of Control*),<sup>13</sup> una escala que mide las percepciones de quién es más influyente en los individuos en relación con las decisiones de salud. La encuesta también preguntó sobre variables demográficas y de antecedentes de la enfermedad (Tabla 1).

#### Análisis estadístico

Las estadísticas descriptivas de los participantes se presentaron como media, desviación estándar (DE) y error

estándar (EE). Se excluyeron los participantes que no respondieron al criterio de valoración (probabilidad de considerar la interrupción) o que habían estado en su actual TME durante  $\leq 1$  año. Se utilizó un enfoque de dos pasos para analizar todas las medidas de validez y fiabilidad antes de que las hipótesis probaran el modelo causal.<sup>14</sup> Se realizó el análisis factorial exploratorio (EFA, *exploratory factor analysis*) y el análisis factorial confirmatorio (CFA, *confirmatory factor analysis*) para probar la validez y la fiabilidad de las escalas de la encuesta (es decir, los elementos que midieron lo que se esperaba). Se accedió al ajuste de modelo con CFA mediante el uso de la  $X^2$  relativa (CMIN/df), el índice de ajuste comparativo (CFI, *comparative fit index*), el índice de bondad de ajuste (GFI, *goodness of fit index*), el valor cuadrático medio del error de aproximación (RMSEA, *root mean square error of approximation*), el valor de  $p$  de ajuste cercano (PCLOSE, *close fit p value*) y el valor promedio explicado (AVE, *average value explained*).

Se utilizó una sola encuesta y las respuestas de un solo participante por encuesta para recopilar todos los datos, incluidas las variables independientes y dependientes que introducían la posibilidad de sesgo en el método. Por lo tanto, incluimos un factor latente común (CLF, *common latent factor*) para controlar el sesgo. Mediante la utilización del enfoque de la prueba de diferencia de la  $X^2$  con el modelo anidado,<sup>15</sup> se detectaron pruebas de sesgo del método en la muestra.

Así, para probar las hipótesis, se crearon variables compuestas para los cinco factores. El ajuste del modelo fue aceptable con los umbrales aceptados.<sup>16,17</sup> Se completaron las estadísticas descriptivas y las pruebas de hipótesis con SPSS y AMOS 25.

## Resultados

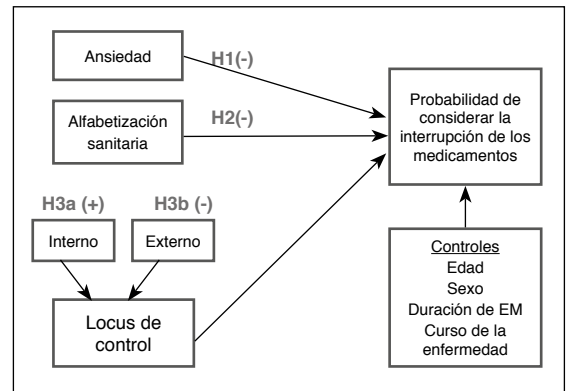
### Grupos de enfoque

Se realizaron tres grupos de enfoque con tres cohortes únicas: EMRR no activa con TME ( $n = 7$ ), EMP no activa con TME ( $n = 7$ ) y participantes que ya habían interrumpido su TME ( $n = 5$ ). Los participantes se seleccionaron como una muestra representativa de individuos de  $\geq 55$  años (edad media 61 años, duración de la enfermedad 16 años, 67% mujeres). Tres temas clave surgieron de los debates e incluyeron ansiedad, locus de control (LOC, *locus of control*) y alfabetización sanitaria. Las escalas validadas para medir estos conceptos se incorporaron en la encuesta final, GAD-7, MHLC y METER. La figura 1 muestra el modelo hipotético con las tres escalas en función de las respuestas del grupo de enfoque.

### Estadísticas descriptivas del encuestado

El instrumento final de la encuesta contenía 48 ítems con la adición de variables de control de edad, sexo, duración de la EM y curso actual de la enfermedad (Tabla 1). Una comprobación de la adecuación del tamaño de la muestra con 48 preguntas sería entre 5 y 10 veces esa cantidad; por lo tanto, la muestra de 377 superó el número mínimo, lo cual indica que hay datos suficientes para completar el modelado de ecuaciones estructurales (SEM, *structural equation modeling*).<sup>18</sup> En total, se distribuyeron 1000 encuestas y se devolvieron 455 (45,5%), de las cuales 377 estaban completas (37,7%). Los encuestados representaban una amplia gama de cursos de enfermedades y TME utilizados y la mayoría de los participantes habían tenido su TME durante  $> 5$  años y tenían  $> 55$  años (Tabla 2). Dado que la encuesta era anónima, no se pudo realizar una comparación formal entre los que respondieron y los que no respondieron. En general, los participantes que respondieron parecían ser representativos de la población total invitada (Tabla 2), la cual reflejaba la población prevista de individuos con EM que tenían enfermedad no activa estable.

De la población encuestada, el 15,6% indicó que había tenido una recidiva clínica en el último año y el 28,1% dijo que había superado los 10 años. Alrededor del 81,4% tuvo una RM en los últimos 2 años y el 64,7% afirmó que había pasado  $> 5$  años desde que se les dijo que tenían una nueva lesión en la RM. Alrededor del



**Figura 1.** Modelo hipotético de ecuación estructural. H = hipótesis, (-) = efecto negativo, (+) = efecto positivo.

59,4% indicó que pensaba que su enfermedad era “no activa”. Cuando se les preguntó a los participantes si en el caso de que su enfermedad fuera “no activa” considerarían suspender su TME, solo el 11,9% afirmó que esto era probable o muy probable. También se preguntó a los participantes si suspendieran su medicación, cuál sería la primera, segunda y tercera razón más importante por la cual lo harían. La seguridad fue la razón más importante para la mayoría de los encuestados (63,8%), seguida de una progresión continuada en su medicación que indica una falta de eficacia y luego la recomendación del médico. Cuando se les preguntó qué sería más importante para su plan de tratamiento si dejaran el TME, los participantes respondieron que sería el control con RM (39%) y el control con exámenes neurológicos (31,8%).

### Análisis de factores exploratorios

El EFA fue adecuado e indicó que se cumplió el umbral estándar de fiabilidad y validez (Tabla 3).

### Análisis de factores confirmatorios

El modelo propuesto de cinco factores con la adición de un CLF para probar el sesgo del método se ajusta a los datos (CMIN/df = 1,727; CFI = 961; GFI = 0,941; RMSEA = 0,044 y PCLOSE = 0,854) según los umbrales aceptados.<sup>16,17</sup> Todas las medidas de varianza promedio extraídas fueron mayores que los números máximos de varianza compartida que indican una fuerte validez convergente (Tabla 4).<sup>19</sup> Sin embargo, las medidas de AVE para LOC interno (ILOC, *internal LOC*), LOC externo (ELOC, *LOC externo*)—terceros muy influyentes— el médico, y terceros ELOC estaban por debajo del umbral de, al menos, el valor redondeado de AVE de 0,500, lo que indica una validez discriminante menos que adecuada en esos factores. De lo contrario, todos los demás factores tenían una validez discriminante adecuada.<sup>19</sup> En función de estos resultados, combinamos el locus externo de los ele-

**Tabla 2.** Características de la muestra de los participantes que respondieron la encuesta y los participantes invitados.

Característica	Participantes que respondieron la encuesta	Participantes invitados
n	377	1.000
Edad (media ± DE)	56,4 ± 7,5 años	55,0
Mujeres (%)	80,1%	81%
Curso de la enfermedad (%)		
Recidivante remitente r	82%	76%
Secundaria progresiva	13,5%	19%
Primaria progresiva	3,2%	5%
Incierta	1,3%	0%
Edad de inicio de la enfermedad (media ± DE)	32 ± 9,5 años	30,0
Edad de diagnóstico (media ± DE)	37 ± 8,5 años	37,0
Duración de uso del TME actual	–	–
1-5 años	35%	42%
> 5 años	65%	58%
TME actual	–	–
Inyectable	53,6%	51,3%
Oral	24,7%	30,0%
Infusión	12,8%	12,9%
Otra	2,7%	3,6%
PDDS (media ± DE)	2,67 ± 2,2	3,0
Voluntad de suspender TME	–	–
Poco probable/muy improbable	66,3%	–
Incierta	21,8%	–
Probable/muy probable	11,9%	–

PDD (*patient determined disease steps*): pasos de la enfermedad determinados por el paciente; TME: tratamientos modificadores de la enfermedad.

mentos de control (es decir, una estructura de segundo orden).

#### *Prueba de hipótesis de modelo estructural (causal)*

Para probar las hipótesis, se crearon variables compuestas para los cinco factores. Además, se utilizaron las variables de los locus internos y externos de control para crear la estructura de segundo orden de LOC (Figura 1). El modelo se ajusta a los datos según umbrales aceptables (CMIN/df = 2,455; CFI = 861; GFI = 0,982; RMSEA = 0,062 y PCLOSE = 0,187).<sup>16,17</sup>

*Efectos directos.* Las hipótesis que prueban los efectos directos se presentan en la Tabla 5 con estimaciones estandarizadas de peso de regresión. La ansiedad generalizada, la alfabetización sanitaria y el locus general de control en las decisiones de atención de los participantes no predijeron la probabilidad de considerar la interrupción del TME. Hubo una relación significativa y positiva con el locus de control interno del participante (es decir, controlan sus propias decisiones) y la probabilidad de considerar la interrupción del TME. En general, las variables de control de la edad del participante y el curso de RR tuvieron una relación posi-

tiva y significativa con la relación a la probabilidad de considerar la interrupción de TME. Sin embargo, las variables de control del sexo y la duración de la EM no se relacionaron significativamente con la probabilidad de considerar la interrupción del TME.

#### *Análisis a posteriori*

Se probaron hipótesis adicionales para comprender mejor la situación de las fuerzas externas de la toma de decisiones que podrían afectar a la interrupción de los TME. Las tres variables de locus externos de control se separaron en variables individuales comparadas a todas juntas como una estructura de segundo orden. Las variables de terceros ELOC–posibilidad y locus externo de control–permanecieron no significativas. Sin embargo, la variable de terceros con mucha influencia ELOC, como los médicos, fue significativa y se relacionó negativamente con la probabilidad de considerar la interrupción.

#### **Discusión**

En este estudio se utilizó un método mixto para proporcionar una comprensión más amplia de los puntos de vista de los individuos con EM en relación con la

**Tabla 3.** Análisis de factores exploratorios, cargas de factores y confiabilidad.

Factores nombrados (estructura)	Número de elementos	Códigos de elementos	Cargas de factor	Alfa de Cronbach
1. Ansiedad generalizada (GAD, <i>generalized anxiety</i> ) Autovalor = 4,37 Porcentaje de varianza = 17,2% Tipo de variable-reflectante	7	GAD1	0,809	0,892
		GAD2	0,887	
		GAD3	0,881	
		GAD4	0,756	
		GAD5	0,564	
		GAD6	0,654	
		GAD7	0,586	
2. Locus de control interno (ILOC) Autovalor = 3,14 Porcentaje de varianza = 11,60% Tipo de variable-reflectante	5	ILOC6	0,586	0,820
		ILOC8	0,655	
		ILOC12	0,517	
		ILOC13	0,720	
3. Locus de control externo –posibilidad (ELOC) Autovalor = 2,79 Porcentaje de varianza = 9,57% Tipo de variable-reflectante	5	ELOC-C4	0,509	0,729
		ELOC-C9	0,785	
		ELOC-C11	0,807	
		ELOC-C15	0,676	
		ELOC-C16	0,679	
4. Locus de control externo – terceros muy influyentes (ELOC) Autovalor = 1,75 Porcentaje de varianza = 4,93% Tipo de variable-reflectante	3	ELOC-PO3	0,633	0,583
		ELOC-PO5	0,521	
		ELOC-PO14	0,515	
5. Locus de control externo – terceros (ELOC) Autovalor = 0,63 Porcentaje de varianza = 2,74% Tipo de variable-reflectante	3	ELOC-C7	0,657	0,579
		ELOC-O10	0,532	
		ELOC-O18	0,474	

CR (*composite reliability*): confiabilidad compuesta; MSV (*maximum shared variance*): varianza compartida máxima. Método de extracción: factorización del eje principal. Método de rotación: Promax con normalización Kaiser.

interrupción de los TME. Esta cuestión es de interés debido a la falta de directrices de consenso sobre cuándo es adecuado interrumpir los TME.

Los datos cualitativos de los grupos de enfoque destacaron la preocupación general de los participantes por su enfermedad, la renuencia a cambiar, la importancia de las influencias externas y el deseo de pruebas para apoyar las decisiones de tratamiento. La elección de escalas cuantitativas tuvo como objetivo reflejar los temas identificados. Las discusiones del grupo de enfoque indicaron el grado alto de conocimiento que muchos individuos con EM tienen sobre el diagnóstico y el tratamiento. Al tener la conversación con respecto a la interrupción del TME, la mayoría de los participantes valoraron los datos del estudio observacional, pero admitieron que se sentirían más cómodos cuan-

do estuvieran disponibles los resultados del ensayo aleatorizado.

Otro tema significativo que surgió fue la influencia de la opinión de otras personas en el proceso de la toma de decisiones. Cuando se conversó sobre los comentarios de qué persona valoraban, los participantes del grupo de enfoque identificaron contundentemente las recomendaciones de su médico. Por lo tanto, se incorporó la escala MHLC para cuantificar en quién dejaban los participantes el control de las decisiones.

La encuesta resultante se administró a una muestra razonablemente representativa de la población de EM que reflejaba la población del ensayo de interrupción aleatorizado DISCO-MS. La mayoría de los participantes tenían > 55 años y habían estado en su TME actual

**Tabla 4.** Estructura de psicometría a partir del análisis de factores confirmatorios.

	CR	AVE	MSV	Interno	Ansiedad	Posibilidad	Otra	Médico
Interno	0,701	0,374	0,163	0,611				
Ansiedad	0,894	0,552	0,026	-0,025	0,743			
Posibilidad	0,824	0,494	0,027	-0,096	0,000	0,703		
Otra	0,579	0,416	0,249	0,404	0,162	0,165	0,645	
Médico	0,564	0,399	0,249	0,321	-0,113	0,088	0,499	0,632

AVE (*average value explained*): valor promedio explicado.

**Tabla 5.** Resultados de efectos directos y resultados de variables de control.

Hipótesis probada	Efecto directo	Resultados observados
H1: Efecto negativo de GAD en DCM	0,067; NS	No compatible
H2: Efecto negativo de HL en DCM	-0,072; NS	No compatible
H3: Efecto positivo de ILOC en DCM	-0,146; $p < 0,01$	Compatible
H4: Efecto negativo de ELOC en DCM	-0,025; NS	No compatible
Controles		
Edad en DCM	0,129; $p < 0,01$	No corresponde
Sexo en DCM	-0,028; NS	No corresponde
Duración de EM en DCM	0,001; NS	No corresponde
Remitente recidivante en DCM	0,105; $p < 0,05$	No corresponde

GAD (*generalized anxiety*): Ansiedad generalizada; DCM (*discontinue medication*): Interrupción de la medicación; ELOC (*external locus of control*): Locus externo de control; EM: esclerosis múltiple; HL, (*health literacy*): Alfabetización sanitaria; ILOC (*internal locus of control*): Locus de control interno; NS: valor de  $p$  no significativo.

durante > 5 años. Aunque la mayoría de los participantes consideraron su enfermedad como “no activa” (59,4%), solo el 64,7% indicó que no habían tenido una nueva lesión durante > 5 años. Estos resultados indican que, entre los participantes encuestados, algunos tenían enfermedad “activa” y no habrían sido adecuados para la inclusión en DISCO-MS, lo que puede explicar algunas de las preocupaciones de los encuestados sobre la suspensión de su TME. Además, estudios anteriores han informado tasas más altas de interrupción del TME, pero en nuestro estudio solo el 11,9% de los pacientes consideraría la posibilidad de interrumpir su TME.<sup>20</sup> Es importante tener en cuenta que la preferencia del paciente no es el único factor que conduce a la interrupción del TME. Hay muchas razones para la interrupción, incluido los efectos secundarios, la seguridad, las limitaciones financieras, las restricciones de pagador y la eficacia, que podrían explicar la discrepancia en los números de interrupción en estudios anteriores y nuestros resultados de la encuesta.<sup>21</sup>

Las pruebas de la hipótesis con SEM son un método cuantitativo consolidado en las pruebas y el desarrollo de la teoría, pero fue un enfoque novedoso en el con-

texto de la participación de los pacientes en la toma de decisiones sanitarias. A nuestro entender, este estudio es el primer método mixto reportado que intenta mejorar la comprensión de los factores relacionados con la consideración de la interrupción de los TME en los individuos con EM. La razón de utilizar SEM es que imita más estrechamente el modelado de procesos simultáneos de toma de decisiones en el mundo real. Las personas de mayor edad y las personas con EMRR tenían más probabilidades de considerar la interrupción del TME. Estos hallazgos son coherentes con nuestras expectativas en función de la retroalimentación del grupo de enfoque. Esperábamos que cuanto mayor fuera el tiempo con EM de un individuo, más probabilidades tendría de considerar la suspensión de su TME, pero esto no fue estadísticamente significativo. Es probable que la duración de la enfermedad sea colineal con la edad y, por lo tanto, no es estadísticamente significativa en este modelo.

Se planteó la hipótesis de que cuanto más alto es el nivel de ansiedad de una persona, menos probabilidades tendría de considerar la posibilidad de interrumpir su medicación. Sin embargo, la ansiedad no contribuyó



significativamente al modelo o a la toma de decisiones de estos participantes. Aunque este resultado no apoyó nuestra hipótesis, no es completamente inesperado que una escala de niveles de ansiedad generalizada no capte con precisión la ansiedad única que rodea las decisiones relacionadas con la salud para los individuos con EM. Una escala de ansiedad que se centra en las preocupaciones relacionadas con la salud o la resistencia al cambio puede proporcionar una mejor evaluación de la incertidumbre que los individuos han relacionado con la interrupción del TME.

La alfabetización sanitaria tampoco tuvo un impacto significativo en el resultado de considerar la interrupción del TME. La hipótesis inicial era que los individuos con un grado más alto de alfabetización sanitaria serían menos propensos a interrumpir sus medicamentos. Nuestro estudio no encontró un impacto significativo, pero el 97% de los encuestados tenía alfabetización funcional, lo cual fue mayor que la proporción de participantes previamente informada en NARCOMS con nivel alto de alfabetización sanitaria (81%).<sup>22</sup> La subrepresentación de individuos de alfabetización baja y marginal dificulta concluir con mayor intensidad el impacto general de la alfabetización sanitaria. Una escala de alfabetización sanitaria que proporcione un desglose más detallado podría haber permitido una mejor discriminación de su impacto en el proceso de toma de decisión.

La incorporación de la escala MHLC es novedosa en una población de EM, ya que solo hay un informe previo que utiliza una versión más antigua de MHLC.<sup>23</sup> Nuestros resultados apoyaron la hipótesis de que, si un individuo tiene un alto nivel de ILOC, es más probable que consideren interrumpir su TME. Las decisiones de los individuos son las que más importaban en esta muestra de alto nivel de alfabetización sanitaria. En las hipótesis probadas, ELOC no fue significativo, pero en nuestro análisis *a posteriori*, al evaluar la influencia de “terceros muy influyentes” (es decir, médicos) se encontró que no era probable que los individuos con una alta influencia de esta fuente consideraran la interrupción de su TME. Este resultado refleja el paradigma de tratamiento actual en el tratamiento de la EM donde se recomienda el tratamiento TME temprano y de por vida.

Los resultados de este estudio tienen varias implicaciones clínicas importantes. La parte cualitativa de este estudio identificó claramente que los individuos con EM desean tener conocimiento sobre la investigación clínica para ayudarlos a tomar decisiones de salud informadas. Tanto los métodos cualitativos como cuanti-

tativos demostraron la importancia de la aportación de los médicos a las personas en el momento de la toma de decisiones de salud. Los médicos y otros profesionales sanitarios deben ser conscientes de lo importante que es su opinión y difusión de conocimientos para las personas con EM. Los datos indicaron que las personas con alto nivel de alfabetización sanitaria dependen en gran medida de su propio locus de control interno cuando toman estas importantes decisiones en materia de salud. Actualmente, este estudio indica que los individuos con EM que presentan estabilidad con su TME actual, en general, son reacios a interrumpir sus TME de EM; por lo tanto, cuando los resultados de DISCO-MS estén disponibles será crucial que los médicos debatan esta información. Los individuos con EM quieren que sus médicos ofrezcan recomendaciones a partir de pruebas y que acompañen en el proceso de toma de decisiones.

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran los siguientes posibles conflictos de interés con respecto a la investigación, la autoría y/o la publicación de este artículo: Marisa P. McGinley ha formado parte de la junta de asesoramiento científico de Genzyme y Genentech. Recibe fondos a través de una beca Sylvia Lawry Physician Fellowship Grant de la National Multiple Sclerosis Society (#FP-1506-04742). Philip Cola no tienen nada que declarar. Robert J. Fox recibió honorarios de consultoría personal de Actelion, Biogen, Genentech, Novartis y Teva. Ha trabajado en comités de apoyo para Biogen Idec y Novartis y ha recibido un contrato de ensayo clínico y fondos de becas de financiación de la investigación de Biogen y Novartis. Jeffrey A. Cohen informa compensación personal por consultoría de Alkermes, Biogen, Convelo, EMD Serono, ERT, Gossamer Bio, Novartis y ProValuate; por desempeñarse como orador para Mylan y Synthon; y por desempeñarse como editor para *Multiple Sclerosis Journal*. John J. Corboy recibe apoyo de investigación de PCORI, NMSS, Med Day y Novartis. Recibió honorarios de consultoría de Novartis (Comité Directivo para evaluar el ensayo); Mylan (asuntos legales); casos medicolegales. Recibe honorarios como conferenciantes de Prime CME; Rocky Mountain Multiple Sclerosis Center y es el editor de *Neurology: Clinical Practice*. Deborah Miller no tiene nada que declarar.


### Financiamiento


Los autores declararon la recepción del siguiente apoyo financiero para la investigación, la autoría y/o la publicación de este artículo: Este trabajo fue financiado por el instituto Patient-Centered Outcomes Research Institute (NCT03073603) y la beca National




Multiple Sclerosis Society Sylvia Lawry Fellowship (FP-1506-04742).

### ORCID iD

Robert J. Fox  <https://orcid.org/0000-0002-4263-3717>

Jeffrey A. Cohen  <https://orcid.org/0000-0001-9245-9772>

Deborah Miller  <https://orcid.org/0000-0002-8026-1854>

### Referencias

- Kister I, Spelman T, Alroughani R, et al. Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: A propensity score-matched study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 1133–1137.
- Bsteh G, Feige J, Ehling R, et al. Discontinuation of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: Clinical outcome and prognostic factors. *Mult Scler J* 2017; 23: 1241–1248.
- Fagius J, Feresiadou A, Larsson E-M, et al. Discontinuation of disease modifying treatments in middle aged multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 12: 82–87.
- Birnbaum G. Stopping disease modifying therapy in progressive multiple sclerosis: A prospective study (17–2.005). *Neurology* 2014; 82: 0051.
- Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009; 132(Pt. 5): 1175–1189.
- Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol* 2015; 78(5): 710–721.
- Patton MQ and Patton MQ. *Qualitative evaluation and research methods*. Thousand Oaks, CA: SAGE, 1990.
- Morgan D. *Focus groups as qualitative research: 2455 Teller road*. Thousand Oaks, CA: SAGE, 1997.
- Coenen M, Basedow-Rajwicz B, Konig N, et al. Functioning and disability in multiple sclerosis from the patient perspective. *Chronic Illn* 2011; 7(4): 291–310.
- NARCOMS Multiple Sclerosis Registry, 2016, <https://www.narcoms.org/>
- Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: The GAD-7. *Arch Intern Med* 2006; 166(10): 1092–1097.
- Rawson KA, Gunstad J, Hughes J, et al. The METER: A brief, self-administered measure of health literacy. *J Gen Intern Med* 2010; 25(1): 67–71.
- Wallston KA, Wallston BS and DeVellis R. Development of the multidimensional health locus of control (MHLC) scales. *Health Educ Monogr* 1978; 6(2): 160–170.
- Anderson JC and Gerbing DW. Structural equation modeling in practice: A review and recommended two-step approach. *Psychol Bull* 1988; 103: 411.
- Podsakoff PM, MacKenzie SB and Podsakoff NP. Sources of method bias in social science research and recommendations on how to control it. *Annu Rev Psychol* 2012; 63: 539–569.
- Hu L and Bentler PM. Fit indices in covariance structure modeling: Sensitivity to underparameterized model misspecification. *Psychol Methods* 1998; 3: 424.
- Hooper D, Coughlan J and Mullen M. Structural equation modelling: Guidelines for determining model fit. *Electr J Bus Res Method* 2008; 53–60.
- Hair JF, Black WC, Babin BJ, et al. *Multivariate data analysis*. 7th ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 2010.
- Fornell C and Larcker DF. Structural equation models with unobservable variables and measurement error: Algebra and statistics. *J Mark Res* 1981; 18: 382–388.
- Hua LH, Fan TH, Conway D, et al. Discontinuation of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis over age 60. *Mult Scler* 2019; 25(5): 699–708.
- Daugherty KK, Butler JS, Mattingly M, et al. Factors leading patients to discontinue multiple sclerosis therapies. *J Am Pharm Assoc* 2003; 45: 371–375.
- Marrie RA, Salter A, Tyry T, et al. Health literacy association with health behaviors and health care utilization in multiple sclerosis: A cross-sectional study. *Interact J Med Res* 2014; 3(1): e3.
- Wassem R. A test of the relationship between health locus of control and the course of multiple sclerosis. *Rehabil Nurs* 1991; 16(4): 189–193.

# Análisis crítico de la inmunoterapia con helmintos en la esclerosis múltiple

Marc Charabati\*, Sarah J Donkers\*, Megan C Kirkland\* y Lisa C Osborne 

**Resumen:** Los gusanos helmínticos son miembros ancestrales del ecosistema intestinal que en gran parte se erradicaron de la población general en los países industrializados. Los mecanismos inmunomoduladores provocados por algunos helmintos median una “tregua” entre el huésped mamífero y el gusano colonizador, permitiendo de ese modo una persistencia a largo plazo ante la ausencia de un daño tisular colateral inmunomediado. Este concepto y la discrepancia geográfica entre las cargas globales de las enfermedades inflamatorias crónicas y la helmintosis suscitaron el interés en la posibilidad de utilizar los gusanos helmínticos como intervención terapéutica para limitar la evolución de las enfermedades autoinmunitarias como la esclerosis múltiple (EM). Aquí, presentamos y evaluamos la evidencia de esta hipótesis en el modelo animal preclínico de la EM, la encefalitis autoinmunitaria experimental, en pacientes con EM y helmintosis y en ensayos clínicos sobre la administración de la inmunoterapia con helmintos (ITH).

**Palabras clave:** Helmintos, inmunoterapia, esclerosis múltiple, encefalitis autoinmunitaria experimental, hipótesis de la higiene

Fecha de recepción: 11 de julio de 2019; revisado: 18 de noviembre de 2019; aceptado: 9 de diciembre de 2019.

## Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica inmunomediada del sistema nervioso central (SNC) que afecta a más de 2 millones de individuos en todo el mundo.<sup>1</sup> La forma más común de EM, la esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR), se caracteriza por episodios pasajeros de disfunción neurológica seguidos de períodos de recuperación.<sup>2</sup> La EM progresiva se refiere a la acumulación irreversible de discapacidad que puede debilitar a los pacientes con EM desde el comienzo de la enfermedad (es decir, EM progresiva primaria) o en los años posteriores a un diagnóstico de EMRR (es decir, EM progresiva secundaria).<sup>2</sup> La EM se desarrolla como consecuencia de una respuesta autoinmunitaria inadecuada contra la vaina de mielina que protege a las neuronas del SNC y sustenta su función.<sup>3</sup> La examinación histológica y radiológica de los cerebros de los pacientes con EM revela lesiones en la materia blanca y gris con diversos grados de desmielinización junto con inflamación, pérdida axónica y gliosis reactiva.<sup>3</sup> Se cree que la destrucción de la mielina está orquestada e impulsada por las células B y T autoinmunitarias, en particular los subconjuntos de T auxiliares (*T helper*) 1 ( $T_A1$ ) y  $T_A17$  CD4+ y los leucocitos mieloides.<sup>3</sup>

Los avances en el tratamiento de la EM progresaron a un ritmo notable durante los últimos 15 años, en especial para el tratamiento de la EMRR.<sup>4</sup> Nuestro arsenal

previo de dos tratamientos moderadamente efectivos se amplió para incluir a más de 10 terapias aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) que varían en cuanto a la eficacia, el mecanismo de acción, la pauta posológica, el costo y los efectos secundarios.<sup>4</sup> Para la EM progresiva, sin embargo, las opciones de tratamiento siguen limitándose a la mitoxantrona y más recientemente al ocrelizumab.<sup>4,5</sup> Notablemente, todas las terapias actuales para la EM son ya sea inmunomoduladoras o inmunodepresoras, subrayando el papel central del sistema inmunitario en la patogenia de la EM.<sup>4</sup>

A pesar del aumento de la variedad de opciones terapéuticas, los subgrupos de pacientes siguen siendo resistentes a la terapia y las opciones de tratamiento para la EM progresiva siguen siendo subóptimas. Consiguientemente, los enfoques terapéuticos alternativos y poco ortodoxos pueden volverse atractivos para algunos pacientes con EM. En esta revisión, analizamos la literatura científica y clínica actual con respecto a un tratamiento alternativo emergente, la inmunoterapia con helmintos (ITH), en el contexto de la EM y su modelo animal, la encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE). Comenzamos con un debate sobre la interacción entre los helmintos y el sistema inmunitario, luego resumimos el efecto de los helmintos sobre el desarrollo de la enfermedad de EAE, el entorno de las citocinas y el inmunofenotipo. Por úl-

timo, presentamos datos de experimentos naturales y ensayos clínicos sobre la seguridad y la eficacia de la ITH en pacientes con EM.

### Helmintos como terapia inmunomoduladora

Los helmintos son organismos multicelulares de numerosos tipos, similares a los gusanos, que coevolucionaron con los humanos durante milenios.<sup>6</sup> De hecho, más de 300 especies de gusanos helmínticos pueden infectar a los humanos, y hoy, se calcula que más de un cuarto de la población global alberga al menos una helmintosis, principalmente en los países ecuatoriales de posición socioeconómica baja.<sup>7</sup> Según las especies de los helmintos, el estado inmunitario del huésped y otros factores, algunas infecciones pueden causar complicaciones graves para la salud e incluso la muerte, mientras que otras pueden durar toda una vida sin un daño visible.<sup>6,8</sup> Independiente de su manifestación clínica, los helmintos que inician la infección escurbando en o a través de las células epiteliales intestinales resultan en la producción derivada de células epiteliales de citocinas “alarminas” (interleucina (IL)-25, IL-33 y linfopoyetina del estroma tímico (TSLP)) que desencadenan la activación de las células linfoides innatas tipo 2 (CL12) y la diferenciación de las células T auxiliares 2 (T<sub>H</sub>2) CD4+. El aumento resultante de la expresión de IL-4, IL-5 e IL-13 moviliza a las células efectoras inmunitarias innatas (por ejemplo, basófilos, eosinófilos) y provoca la diferenciación de los macrófagos activados alternativamente y las células B sometidas a un cambio de clase a inmunoglobulina E (IgE). El resultado coordinado de estas respuestas efectoras fomenta la curación de heridas y la expulsión de parásitos adultos. A pesar de esto, muchos gusanos helmínticos pueden establecer infecciones persistentes a largo plazo ante la ausencia de síntomas en curso o daño tisular patógeno, básicamente convirtiéndose en miembros del ecosistema intestinal. Para mediar en este acuerdo entre el huésped y el microbio patógeno, los helmintos (por ejemplo, anquilostomas, tricocéfalos) comúnmente activan las vías inmunorreguladoras del huésped, incluyendo la expresión de los receptores de puntos de control inmunitarios, la estimulación de las células T reguladoras (Treg) CD4+, y la producción de la IL-10 antiinflamatoria y del factor de crecimiento transformante beta (TGFβ).

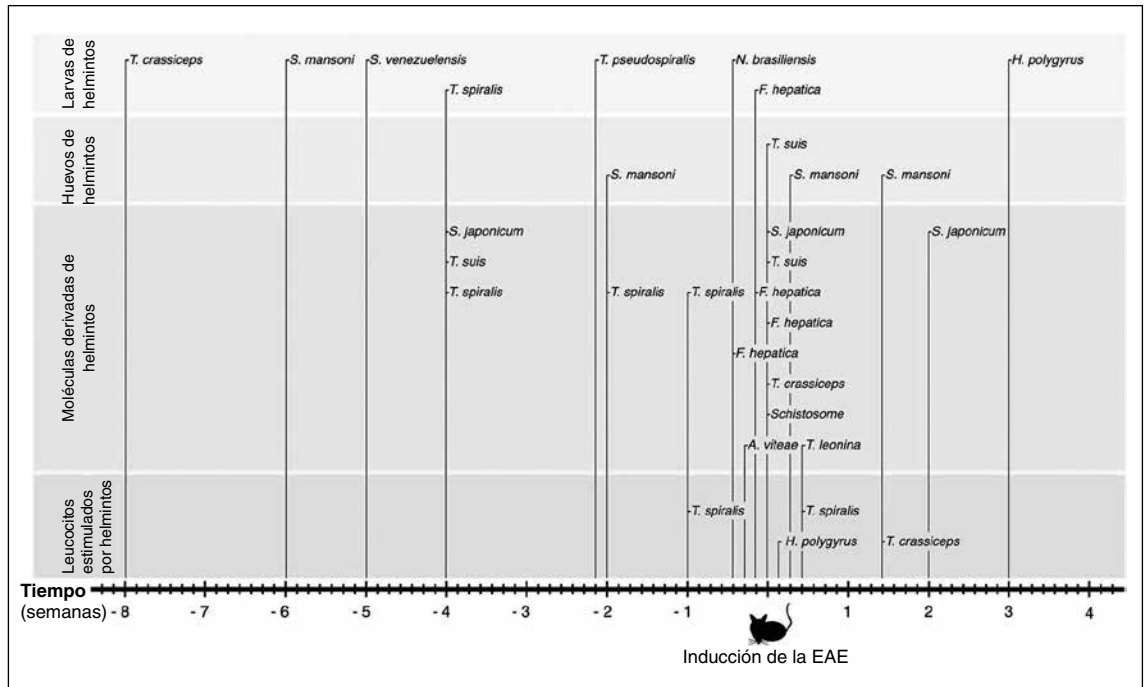
Los efectos inmunomoduladores de los helmintos son particularmente relevantes dentro del ámbito de la denominada hipótesis de la higiene o de los viejos amigos.<sup>9</sup> Estas teorías postulan que, ante la ausencia de estímulos de organismos como los helmintos, nuestro sistema inmunitario no logra desarrollar mecanismos inmunorreguladores óptimos y conlleva al aumento de

la sensibilidad a autoantígenos u otros estímulos ino- cuos.<sup>9</sup> De hecho, el aumento de la infraestructura de sanidad y otros cambios del entorno se relacionaron con la disminución de la exposición a microbios y microorganismos patógenos, incluyendo los parásitos helmínticos, y con la superposición con una prevalencia cada vez mayor de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias crónicas, entre ellas la EM, en los países industrializados.<sup>10</sup> Las extensiones de esta teoría indican que reemplazar los “viejos amigos” faltantes (por ejemplo, los helmintos) puede reeducar al sistema inmunitario de las personas que viven con enfermedades autoinmunitarias u otras inmunomediadas para detener o limitar la evolución de la enfermedad. La ITH se puso a prueba en ensayos clínicos de múltiples enfermedades, entre ellas la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, el asma, la rinitis, la enfermedad celíaca y la EM. A pesar del éxito limitado en estos ámbitos controlados,<sup>11</sup> una población de personas adquiere y autoadministra la ITH para la EM y otras enfermedades inmunomediadas, a menudo fuera de la asistencia médica. Esta conducta indica que hay un interés significativo entre las personas que viven con EM y otras enfermedades inflamatorias crónicas en el potencial de la ITH. En vista de esto, creemos que vale la pena examinar los datos preclínicos y en humanos para evaluar si la investigación continua de la inmunomodulación mediada por helmintos podría conllevar a enfoques terapéuticos novedosos.

### Los helmintos influyen en el desarrollo de la enfermedad en modelos con roedores de la EM

La EAE es el principal modelo animal usado para explorar los procesos neuroinflamatorios que recuerdan a la EM.<sup>12</sup> En general, se induce en los roedores a través de la inmunización con péptidos de mielina en adyuvante (EAE activa) o mediante la transferencia adoptiva de leucocitos encefalítógenos de animales inmunizados a huéspedes sin tratamiento previo (EAE pasiva).<sup>12</sup> En cualquiera de los casos, una respuesta inmunitaria neuroinflamatoria específica de la mielina tiene lugar a continuación y conlleva al inicio de la parálisis ascendente.

A nuestro entender, todos los estudios publicados en los que se investigó el efecto *in vivo* de la ITH sobre el desarrollo de la neuroinflamación se hicieron con el uso de modelos con roedores de la EAE activa y/o pasiva. Sin embargo, hay una gran diversidad en las especies helmínticas (*Heligmosomoides polygyrus*, *Schistosoma mansoni*, *Trichinella spiralis*, *Taenia crassiceps*, *Trichuris suis* y otras) y los protocolos de ITH utilizados en estos estudios. Esto incluye la dosis y el momento de la inoculación con larvas, huevos o productos excretados-secretados (E/S) de 12 especies



**Figura 1.** Perspectiva general de las especies de helmintos utilizadas para evaluar la ITH en experimentos de EAE. Resumen de las especies de helmintos utilizadas como ITH para tratar la EAE ya sea directamente (larvas y huevos) o indirectamente (moléculas derivadas y leucocitos estimulados). Se muestra el momento de la primera dosis de ITH, con relación a la inducción de la EAE. Los experimentos con un tiempo de inicio de la ITH ambiguo no se incluyen aquí.

helmínticas diferentes, y la transferencia adoptiva de leucocitos tratados con productos E/S o aislados de animales con helmintosis a ratones o ratas previo a o luego de la inmunización contra EAE (Figura 1, Tabla 1).<sup>13-35</sup>

A pesar de la gran variedad en los protocolos de ITH, en la gran mayoría de los estudios (20 de 23) se notificó un efecto protector de la ITH en el contexto de la EAE, en especial cuando el producto de helmintos o derivado de helmintos se proporcionó profilácticamente (es decir, previo a la inmunización contra EAE o al inicio clínico) (Tabla 1). En dos estudios, se notificó la ausencia de una diferencia detectable provocada por la ITH en cuanto al desarrollo o la evolución de la EAE.<sup>15,19</sup> En una instancia, el parásito (larvas de *Strongyloides venezuelensis*) había sido eliminado previo a la inducción de la EAE,<sup>15</sup> lo cual podría explicar la falta de efecto. En la otra instancia, la administración del producto excretor/secretor 62 (ES-62) derivado de *Acanthocheilonema viteae* al momento de la inmunización contra EAE no afectó los síntomas clínicos,<sup>19</sup> aunque un protocolo de tratamiento similar fue suficiente para frustrar la inflamación en un modelo de la artritis reumatoide.<sup>36</sup> Solo en un estudio se notificaron efectos perjudiciales de la ITH: el tratamiento de galectina derivada de *Toxascaris leonina* luego de la inmunización contra EAE previno la remisión de los síntomas paralíticos causados por la EAE.<sup>34</sup>

Dado que los pacientes con EM probablemente recurrirán a la ITH luego de un diagnóstico de EM, los estudios en los que se evalúa la eficacia de la ITH en un ámbito terapéutico (es decir, luego de la inmunización contra EAE o del inicio clínico) son particularmente valiosos (Tabla 1). Por ejemplo, aunque el tratamiento profiláctico con el antígeno del huevo de *Schistosoma* (AHS) derivado de *Schistosoma japonicum* previo a la inmunización contra EAE o al inicio de los síntomas clínicos disminuyó la gravedad de la enfermedad, la aplicación terapéutica tuvo poco efecto, lo cual indica que la inmunomodulación provocada por AHS es suficiente para limitar la activación autoinmunitaria, pero no es capaz de aprovechar las actividades patógenas y aliviar los síntomas.<sup>32</sup> En contraste, el tratamiento con productos E/S de *Fasciola hepatica*<sup>30</sup> o *T. crassiceps*<sup>20</sup> fue suficiente para limitar la gravedad de la enfermedad cuando se proporcionó ya sea antes de la inmunización contra EAE o en diferentes puntos temporales post inicio clínico, aunque los efectos beneficiosos parecieron depender de la exposición continua.<sup>20</sup> Notablemente, la infección con *H. polygyrus* a las 3 semanas post inmunización contra EAE, cuando los síntomas paralíticos eran evidentes, fue suficiente para causar la remisión parcial, la cual estuvo relacionada con la reducción de la expresión de la IL-17A, el aumento de las células Treg y la generación de macrófagos activados alternativamente.<sup>22,23,37</sup> Aunque solo hay pocos estudios

Tabla 1. Variabilidad en el diseño experimental de la ITH

Referencia	Año	Especie del huésped, estirpe	Helminto	Dosis	Administración de la ITH (con relación a la inducción de la E/AE)	Profiláctico	
						Resultado	Terapéutico
La Flamme <i>et al.</i> <sup>26</sup>	2003	Ratón, C57BL/6	<i>Schistosoma mansoni</i>	70 cercarias	6 semanas pre	Mejoró	
Walsh <i>et al.</i> <sup>27</sup>	2009	Ratón, C57BL/6	<i>Fasciola hepatica</i>	10 metacercarias	1 día pre	Mejoró	
Wu <i>et al.</i> <sup>24</sup>	2010	Ratón, C57BL/6	<i>Trichinella pseudospiralis</i>	200 L1	15 días pre	Mejoró	
Gruden-Movsesijan <i>et al.</i> <sup>14</sup>	2010	Rata, Dark Agouti	<i>Trichinella spiralis</i>	500 L1	28 días pre	Mejoró	
Reyes <i>et al.</i> <sup>31</sup>	2011	Ratón, C57BL/6	<i>Taenia crassiceps</i>	40 metacestodos	8 semanas pre	Mejoró	
Chiuso-Minicucci <i>et al.</i> <sup>15</sup>	2011	Rata, Lewis	<i>Strongyloides venezuelensis</i>	4000 larvas filiformes, 4x	5, 4, 3 y 2 semanas pre	Sin efecto	
Donskow-Lysoniewska <i>et al.</i> <sup>23</sup>	2012	Ratón, C57BL/6	<i>Heligmosomoides polygyrus</i>	200 larvas L3	21 días post		Mejoró
Tran <i>et al.</i> <sup>35</sup>	2017	Rata, Lewis	<i>Nippostrongylus brasiliensis</i>	1600 L3	3 días pre	Mejoró	
Donskow-Lysoniewska <i>et al.</i> <sup>22</sup>	2018	Ratón, C57BL/6	<i>H. polygyrus</i>	300 larvas L3	21 días post		Mejoró
Sewell <i>et al.</i> <sup>17</sup>	2003	Ratón, C57BL/6 y SJL	<i>S. mansoni</i>	10K huevos, 2x	14 y 4 días pre	Mejoró	
		Ratón, SJL		20K huevos	2 o 7 días post	Mejoró	
		Ratón, SJL		20K huevos	10 o 14 días post		Sin efecto
Hansen <i>et al.</i> <sup>16</sup>	2017	Rata, Dark Agouti	<i>Trichuris suis</i>	7000 huevos, 3x/semana	Desde el día 0	Sin efecto	

(Continúa)

Tabla 1. (Continuación)

Referencia	Año	Especie del huésped, estirpe	Helminto	Dosis	Administración de la ITH (con relación a la inducción de la EAE)	Profiláctico		Terapéutico
						Resultado	Resultado	
Zheng et al. <sup>32</sup>	2008	Ratón, C57BL/6	<i>Schistosoma japonicum</i>	100 µg de AHS, 4x	4, 3, 2 y 1 semanas pre	Mejoró	Mejoró	
Kuijck et al. <sup>29</sup>	2012	Ratón, C57BL/6	<i>T. suis</i>	100 µg de ES, 4x	0, 7, 9 y 11 post	Mejoró	Mejoró	
				100 µg de ES, 4x	Desde el inicio cada 2 días			Sin efecto
Zhu et al. <sup>33</sup>	2012	Ratón, C57BL/6	<i>Schistosoma</i>	50 µg de LNFP III, 2x/semana	Desde el día 0	Mejoró	Mejoró	
Bing et al. <sup>34</sup>	2015	Ratón, C57BL/6	<i>Toxascaris leonina</i>	10 µg de rTl-gal, por día	3-9 días post	Empeoró		
Radović et al. <sup>25</sup>	2015	Rata, Dark Agouti	<i>T. spiralis</i>	150 o 250 µg de ES, 1-2x	14 y/o 7 días pre	Mejoró		
Finlay et al. <sup>30</sup>	2016	Ratón, C57BL/6	<i>F. hepática</i>	50 µg de ES, cada 2 días	Desde el día 1 pre	Mejoró	Mejoró	
Lund et al. <sup>18</sup>	2016	Ratón, SJL/J	<i>F. hepática</i>	10 µg de ES, 6x cada 2 días	Desde el inicio	Mejoró	Mejoró	
Peon et al. <sup>20</sup>	2017	Ratón, C57BL/6	<i>T. crassiceps</i>	250 µg de ES, 4-7x cada 2 días	Desde el inicio			Mejoró
Hansen et al. <sup>16</sup>	2017	Rata, Dark Agouti	<i>T. suis</i>	250 µg de ES, cada 2 días	Desde el día 0	Mejoró		
Doonan et al. <sup>19</sup>	2018	Ratón, C57BL/6	<i>Acanthocheilonema viteae</i>	2 µg de ES-62, 3x cada 2 días	Desde 2 días pre	Sin efecto		
Gruden-Movsesijan et al. <sup>14</sup>	2010	Rata, Dark Agouti	<i>T. spiralis</i>	4 x 10 <sup>7</sup> de volumen o esplenocitos enriquecidos con células T aisladas de donantes infectados	3 días post	Mejoró		
Wilson et al. <sup>28</sup>	2010	Ratón, C57BL/6	<i>H. polygyrus</i>	4 x 10 <sup>6</sup> células CD19+ aisladas de donantes infectados	1 día post	Mejoró		
Sofronić-Milsavljević et al. <sup>13</sup>	2013	Rata, Dark Agouti	<i>T. spiralis</i>	1-5 x 10 <sup>6</sup> CDMO	7 días pre	Mejoró		
Terrazas et al. <sup>21</sup>	2017	Ratón, C57BL/6	<i>T. crassiceps</i>	5 X 10 <sup>6</sup> MΦ aislados de donantes infectados, 2x	10 y 16 días post	Mejoró		

Moléculas derivadas de helmintos

Leucocitos estimulados con helmintos

AHS: antígeno del huevo de *Schistosoma*; EAE: encefalomielitis autoinmunitaria experimental; ES: excretor/secretor; CDMO: célula dendrítica derivada de médula ósea; ITH: inmunoterapia con helmintos; LNFP III: lacto-N-fucopentaosa III; rTl-gal: galectina recombinante. Resumen de los estudios de la ITH/EAE analizados aquí y representados en la Figura 1. Los resultados están codificados con escalas de grises según si la ITH tuvo un efecto positivo, negativo o insignificante sobre el inicio, la evolución o la gravedad de la EAE. Tratamiento profiláctico se refiere a la ITH administrada previo a la inducción de la EAE o al inicio de los síntomas clínicos. Tratamiento terapéutico se refiere a los protocolos donde la ITH se introduce al momento o luego del inicio de los síntomas clínicos.



en los que se examinó la aplicación terapéutica de la ITH en la EAE u otros modelos de enfermedades inmunomediadas, estas observaciones son notables. Sin embargo, las vías celulares y moleculares que median el beneficio terapéutico de la ITH siguen estando mal definidas y deberán dilucidarse con el fin de maximizar el potencial traslacional.

Además de los regímenes profilácticos *versus* terapéuticos, hay una necesidad de determinar si la infección viva con helmintos es necesaria para la inmunomodulación (Tabla 1). Abordar este interrogante tiene grandes implicancias para la comprensión básica de los mecanismos de la enfermedad y la aplicación terapéutica. La helmintosis viable por lo general causa un daño celular epitelial, y el ascenso regulado de la IL-25, la IL-33 y la TSLP mediante las células epiteliales intestinales puede movilizar las respuestas inmunitarias tipo 2. Notablemente, en estudios con ratones, el tratamiento exógeno con IL-33 es suficiente para limitar la gravedad de la EAE, lo cual indica un papel de la IL-33 en cuanto a limitar la neuroinflamación ya sea directamente o indirectamente a través del fomento de citocinas asociadas al tipo 2.<sup>38</sup> También hay corroboración para la hipótesis de que las moléculas derivadas de helmintos pueden ser suficientes para alcanzar la inmunomodulación. Aunque los huevos de *T. suis* no mejoraron la EAE en ratas,<sup>16</sup> el tratamiento con productos E/S derivados de *T. suis* mejoró el resultado de la enfermedad de EAE en ratones y ratas.<sup>16,29</sup> Además, tanto la infección preexistente con *T. spiralis* como la transferencia adoptiva profiláctica de esplenocitos aislados de animales infectados con *T. spiralis* fueron suficientes para aliviar los síntomas de la EAE, un beneficio atribuido al menos parcialmente a las Treg inducidas por helmintos.<sup>14</sup> Curiosamente, un análogo del TGF $\beta$  suficiente para ampliar las poblaciones de Treg murinas y humanas fue aislado recientemente de *H. polygyrus*.<sup>39</sup> Debido a la importancia de las Treg para impedir la patología autoinmunitaria, esta y otras moléculas derivadas de helmintos con propiedades inmunomoduladoras directas potencialmente podrían aprovecharse para un efecto terapéutico.

### Los helmintos recalibran el entorno de las citocinas y las respuestas de las células T en la EAE

Las citocinas son proteínas solubles pequeñas que regulan y median los efectos de la polarización de las células T.<sup>40</sup> En la EM y la EAE, se cree que las respuestas de las T<sub>A</sub>1 y T<sub>A</sub>17 y sus citocinas proinflamatorias asociadas interferón gamma (IFN $\gamma$ ), IL-17 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimula-*

*ting factor*) impulsan el desarrollo y la evolución de la enfermedad, mientras que se cree que las Treg y sus citocinas antiinflamatorias asociadas IL-10 y TGF $\beta$  contribuyen con la resolución y la recuperación.<sup>41</sup> A las respuestas de las T<sub>A</sub>2 y sus citocinas asociadas IL-4, IL-5 e IL-13 no se les atribuyeron papeles importantes en la neuroinflamación, pero pueden antagonizar la polarización de las T<sub>A</sub>1/T<sub>A</sub>17. Dado que se sabe que las helmintosis fomentan la función celular de las T<sub>A</sub>2 y las Treg y la expresión de las citocinas, se planteó la hipótesis de que la administración de la ITH en la EAE puede inhibir los efectos patógenos de las células T<sub>A</sub>1 y T<sub>A</sub>17 autoinmunitarias.

Luego de la ITH en la EAE, en la mayoría de los estudios publicados se analizó el nivel de al menos una citocina dentro del SNC (cerebro, médula espinal, LCR) y/o la periferia (sangre, órganos linfoides), con el uso de la RCPc y/o el enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA) en los tejidos completos o el suero. A pesar de la variabilidad técnica inevitable, hay una tendencia constante entre el aumento de la expresión de las citocinas asociadas con la polarización de las T<sub>A</sub>2 (particularmente la IL-4) y las Treg (IL-10, TGF $\beta$ ) y la disminución de la expresión de las citocinas asociadas a T<sub>A</sub>1 y T<sub>A</sub>17 como la IL-12, el IFN $\gamma$ , el factor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ), la IL-6 y la IL-17A, en estudios donde la ITH alivió la EAE en modelos con roedores (Tabla 2). Notablemente, hay informes limitados sobre las citocinas tipo 2 en muestras del SNC, subrayando un aspecto importante, aunque poco estudiado, del eje intestino–cerebro.

En un número más escaso de estudios, se examinaron directamente los perfiles de diferenciación de las células T CD4<sup>+</sup> específicas del SNC (detectadas por reestimulación de los linfocitos con péptidos inmunizantes contra EAE), aunque hubo patrones similares que se hicieron patentes (Tabla 3). Cuando la ITH es suficiente para mejorar la EAE, las células T<sub>A</sub>1 y T<sub>A</sub>17 disminuyen constantemente en el SNC y los tejidos periféricos. Al mismo tiempo, las células T<sub>A</sub>2 específicas de helmintos se elevan en la periferia, comparado con los animales de control. Solo en dos estudios se informa sobre las células T<sub>A</sub>2 en el SNC. En ambos se indica un aumento del número, pero aún no está claro cuán importantes son las células T<sub>A</sub>2 y citocinas locales para mitigar el inicio o la evolución de la enfermedad. Aunque las Treg son reguladoras críticas de la inmunopatología, la frecuencia o el número de las Treg detectables en el SNC o la periferia no parece ser un buen biomarcador de la eficacia de la ITH (Tabla 3). La evaluación del efecto de la ITH sobre las células T CD8<sup>+</sup> es limitada (Tabla 3) y la modulación de su función mediante los helmintos en el contexto de



**Tabla 2.** Perfiles de las citocinas en animales con EAE tratados con ITH.

	Ascenso regulado		Descenso regulado		Sin cambios	
	SNC	Periferia	SNC	Periferia	SNC	Periferia
Asociadas con T <sub>A</sub> 1	IL-1β		24			
	IL-2		21			
	IL-12		22,23,26	22,23		
	IFNγ		13,21,23–26,30	13,14,17,20,24–26,31		32
	FNTα		23	22,24,31	20,26,31	22
Asociadas con T <sub>A</sub> 17	IL-6	23	23	24	14	
	IL-17		23,31	13,21,24,25,30	13,20,25	
Asociadas con T <sub>A</sub> 2	IL-4	13,25,32	13,14,17,20,23–26,31,32,33			
	IL-5		17,24,26,33			
	IL-13		33			
Asociadas con Treg	IL-10	13,23,25	13,14,17,20,23,24,33	22	26	22,25,26
	TGFβ	13,22,23,25	13,17,22,23		24	25



ConA: concanavalina A; EAE: encefalomiелitis autoinmunitaria experimental; ELISA: enzimoimmunoanálisis de adsorción; FNTα: factor de necrosis tumoral alfa; IL: interleucina; IFNγ: interferón gamma; ITH: inmunoterapia con helmintos; PMA: forbol miristato acetato; RCPC: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa; SNC: sistema nervioso central; TGFβ: factor de crecimiento transformante beta.

Los perfiles de las citocinas tisulares y séricas se extrajeron de estudios en los que se indicó que la ITH tuvo un efecto positivo sobre los resultados clínicos de la EAE. Se incluyen los datos de los experimentos en los que se midieron los niveles de las citocinas en el tejido completo mediante ELISA o RCPC, o la estimulación de leucocitos no específicos con PMA, ConA o CD3/CD28. Los resultados que se notificaron como “datos no presentados” en los artículos principales no se incluyen aquí. Los recuadros grisados indican el número de estudios en los que se notificaron conclusiones similares.

la EAE y otras patologías autoinmunitarias en gran parte se desconoce. En conjunto, estos estudios indican que la regulación de las células T CD4+ causada por la ITH puede influir en la patogenia del SNC, aunque los mecanismos de la regulación mediada por helmintos del eje intestino–cerebro aún no se resolvieron. Además, estos estudios destacan el potencial de los estudios preclínicos de la ITH/EAE para definir biomarcadores (niveles de las citocinas y cantidad/fenotipo de los linfocitos en la periferia y el SNC) que se correlacionan con la protección contra la enfermedad. La identificación de biomarcadores y vías moleculares que son fundamentales para la protección mediada por ITH en modelos preclínicos de la neuroinflamación podría perfeccionar el diseño de cualquier estudio traslacional a futuro en el que se evalúe la eficacia clínica de la ITH.

**Un potencial para las células B en la inmunomodulación helmíntica de la neuroinflamación**

Debido al éxito de la reducción de las células B como enfoque inmunoterapéutico para la EMRR,<sup>5,42,43</sup> las células B surgieron como participantes importantes en la

patogenia de la EM. Sin embargo, el efecto de la ITH sobre la función o localización de las células B se estudió poco (Tabla 3). Durante la helmintosis, las células B se implicaron en el fomento de las respuestas de las T<sub>A</sub>2, produciendo anticuerpos protectores, activando la inmunidad innata, presentando antígenos a las células T y secretando citocinas.<sup>44</sup> En el contexto de la ITH en la EAE o la EM, solo en dos estudios se informó sobre el papel funcional de las células B provocadas por helmintos, pero proporcionaron datos intrigantes. Wilson et al.<sup>28</sup> demostraron que la transferencia adoptiva de las células B de ratones con helmintosis a huéspedes no infectados disminuyó el inicio, la gravedad y la incidencia de la EAE de un modo independiente de la IL-10. En humanos, Correale et al.<sup>45</sup> mostraron que las células B aisladas de pacientes con EM y helmintosis inhibieron la proliferación de las células T y la producción de citocinas de T<sub>A</sub>1 y expresaron niveles más elevados de la IL-10 y los factores neurotróficos protectores. En concordancia con esto, en un estudio reciente, se demostró que un subconjunto de células B sensibles a la microbiota, derivadas del intestino, migran al SNC donde secretan

**Tabla 3.** Perfiles de los linfocitos en animales con EAE tratados con ITH.

	Aumentó		Disminuyó		Sin cambios	
	SNC	Periferia	SNC	Periferia	SNC	Periferia
Células T CD4+	22		21,26,33	21,26	20	20
Células T <sub>A</sub> 1		17	17,21,30,31 <sup>a</sup>	16,20,21,24,27	16	18,31
Células T <sub>A</sub> 17			16,21,30	16,20,24,27,31		18,21
Células T <sub>A</sub> 2	17,3	17,20,30,31			31 <sup>a</sup>	
Treg	13,22,25	13,25,27	21,30		16,31	16,21,30,31,35
Células T CD8+	22		26	26	20	
Células B				26		



ELISA: enzimoimmunoanálisis de adsorción; ITH: inmunoterapia con helmintos; SNC: sistema nervioso central; RCPc: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa.

Los efectos de la ITH sobre los números de las células T CD4+ y CD8+ y las células B, y los perfiles de diferenciación de las células auxiliares T CD4+ se extrajeron de estudios en los que se indicó que la ITH tuvo un efecto positivo sobre los resultados clínicos de la EAE. La cuantificación celular se basa en la citometría de flujo. La diferenciación de las células T CD4+ se basa en mediciones de la producción específica de antígenos de las citocinas mediante ELISA o tinción de citocinas intracelulares luego de la estimulación de las células T, expresión de los factores de transcripción que definen el linaje (ROR $\gamma$ t, Tbet, GATA3 o Foxp3). Los resultados que se notificaron como “datos no presentados” en los artículos principales no se incluyen aquí. Los recuadros grisados indican el número de estudios en los que se notificaron conclusiones similares.

<sup>a</sup>Datos de la RCPc de los factores de transcripción del tejido completo.

IL-10 y frustran la neuroinflamación.<sup>46</sup> En conjunto, estas observaciones indican que la ITH puede modular la función de las células B y contribuir con los resultados beneficiosos en el contexto ya sea de la EAE o la EM.

### Helmintosis y EM: riesgo y resultados

En conjunto, la mayoría de los estudios con animales corroboran la hipótesis de que la helmintosis preexistente puede limitar el inicio de síntomas similares a la EM en modelos experimentales. Sin embargo, hay una necesidad evidente de comprender si la administración terapéutica puede lograr sin problemas resultados clínicos beneficiosos similares, en modelos con animales pequeños y en pacientes con EM. Un grupo en la Argentina siguió la evolución clínica de 12–15 pacientes con EM que adquirieron las helmintosis naturalmente mientras participaban en un estudio prospectivo más amplio.<sup>45,47,48</sup> Durante aproximadamente 5 años, la cohorte con helmintosis experimentó menos exacerbaciones comparado con una cohorte emparejada de 12 pacientes no infectados.<sup>48</sup> Notablemente, el tratamiento antihelmíntico para eliminar la infección en un subconjunto ( $n = 4$ ) de pacientes conllevó a la exacerbación clínica y a números elevados de lesiones nuevas o realizadas en imágenes de resonancia magnética (RM).<sup>47</sup> Similar a los estudios de la ITH/EAE con roedores, estos resultados clínicos estuvieron relacio-

nados con una disminución de los niveles circulantes del IFN $\gamma$  y la IL-12, un aumento de las concentraciones de la IL-10 y el TGF $\beta$ , y números elevados de las Treg en la periferia y el LCR.<sup>45,47,48</sup> Aunque estos datos son convincentes, debido a la adquisición natural de la helmintosis en vez de la inoculación controlada como se observó en un ensayo clínico, hay una variación considerable en el tipo de helminto y la carga infecciosa en esta muestra. Tampoco hay un control por la etapa de la enfermedad, la gravedad o el antecedente de la medicación en este estudio. Estas consideraciones, junto con el tamaño de muestra pequeño y los datos contradictorios de un estudio brasileño,<sup>49</sup> limitan la capacidad de sacar conclusiones generales con respecto a la eficacia de la ITH en la EM.

### Ensayos clínicos de la ITH en pacientes con EM

Se registraron seis ensayos clínicos (tres ensayos de fase 1 y tres ensayos de fase 2) en los que se investigó el efecto clínico de la ITH en pacientes con EM, pero solo en cuatro se notificaron los hallazgos;<sup>50–53</sup> uno, un ensayo de fase 2 planeado, se terminó según los resultados de un ensayo de fase 1 y en el otro no se informaron datos. En los cuatro ensayos completados (tres ensayos de fase 1 y un ensayo de fase 2a), se utilizó un enfoque de situación inicial *versus* tratamiento (SiVT), donde cada paciente sirvió como su propio control previo a la inter-

vención con la ITH. En todos los estudios, se utilizó un protocolo de ITH de inoculación oral con 2500 huevos de *T. suis* (HTS) semana por medio durante el intervalo de tratamiento (3–10 meses). En todos los casos, los tratamientos con HTS se toleraron adecuadamente aparte de síntomas gastrointestinales de poca gravedad. La eficacia clínica se calculó según el porcentaje de recaídas, la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS, Escala Ampliada del Estado de Discapacidad) y/o la carga de lesiones en las RM. Benzel et al.<sup>50</sup> controlaron a cuatro pacientes con esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMPS) (promedio en la EDSS: 5,75; rango: 4–8) durante 1 mes previo a y 4 meses después de una intervención con HTS de 6 meses, tiempo durante el cual la EDSS permaneció estable, aunque las respuestas de los eosinófilos y la IgE provocadas por los helmintos fueron leves en este estudio. Fleming et al.<sup>51</sup> concluyeron dos estudios de fase 1, uno con un  $n = 5$  y 3 meses de intervención con HTS y el siguiente (fase 1b) con un tamaño de muestra más amplio ( $n = 16$ ) e intervalos más prolongados de tratamiento (10 meses) y de observación (5 meses pretratamiento y 4 meses post tratamiento).<sup>52</sup> Ambas cohortes presentaban pacientes con EMRR sin tratamiento previo dentro de los 5 años del diagnóstico y una EDSS < 3,5. En ambos estudios, los puntajes de la EDSS permanecieron relativamente estables, pero los autores notificaron tendencias favorables en los números de lesiones nuevas realizadas con gadolinio (RGd), incluyendo una disminución absoluta en el 75% de los pacientes que recibieron HTS durante 10 meses.<sup>52</sup> Además, las lesiones RGd aumentaron durante el intervalo de observación post tratamiento, lo cual indica que los efectos observados durante el tratamiento con HTS probablemente no representen una regresión a la media. Estos resultados prometedores contrastan con aquellos notificados por Voldsgaard et al.,<sup>53</sup> que informaron la ausencia de efectos significativos sobre las lesiones RGd en su cohorte de 10 pacientes con EMRR (cuatro sin tratamiento previo y seis que recibieron IFN $\beta$ ; margen en la EDSS: 1–5; duración de la EM: 4–34 años). En este estudio, no hubo diferencias en cuanto al número de lesiones nuevas RGd entre el intervalo de observación pretratamiento de 2 meses y los 3 meses de intervención con HTS. Debido a la falta de eficacia terapéutica, un estudio de seguimiento de fase 2 planeado se terminó. Notablemente, los estudios de Fleming confirmaron la infección con HTS a través de la IgG específica de antígenos,<sup>51,52</sup> pero esto no fue notificado por Voldsgaard et al.<sup>53</sup> Será importante para cualquier ensayo clínico a futuro incluir esta medición importante con el fin de validar que la infección se estableció en todas las muestras tratadas.

Además de los datos clínicos, se notificaron algunas mediciones de la inmunomodulación luego de la ITH.

En dos de los ensayos, se notificó que los pacientes con EM que recibieron ITH presentaron niveles elevados de la IL-4 sérica, pero ningún cambio en el IFN $\gamma$ .<sup>50,51</sup> Los cambios en el nivel de expresión de otras citocinas (es decir, IL-2, IL-5, IL-10 e IL-13) y la cantidad y el fenotipo de los linfocitos en gran parte fueron inconsecuentes a lo largo de los diferentes ensayos o dentro de las cohortes de pacientes. Es interesante que la mayoría de los resultados prometedores se observaron en cohortes de pacientes con EMRR recientemente diagnosticados con puntajes de la EDSS relativamente bajos –esto podría indicar que los HTS pueden impedir eventos tempranos en la reactividad autoinmunitaria, pero pierden eficacia en etapas posteriores de la patología de la enfermedad. Según la combinación de estos hallazgos y la falta de eficacia imperante de los regímenes de ITH evaluados en ensayos clínicos de múltiples enfermedades inflamatorias,<sup>6,11</sup> no hay nuevos ensayos clínicos sobre la ITH en la EM en el futuro próximo. Sin embargo, vale la pena considerar que la ausencia aparente de beneficios podría relacionarse con consideraciones técnicas, entre ellas la falta de confirmación de una reactividad de los HTS en los sujetos tratados. Además, la elección de poner a prueba los HTS en ensayos clínicos sobre la EM estuvo impulsada principalmente por los primeros resultados positivos en los ensayos sobre la enfermedad intestinal inflamatoria (EII), a pesar de los datos de modelos con animales que demuestran que la inoculación con huevos de *T. suis* no afectó a la EAE en ratas.<sup>16</sup> Sin embargo, otras helmintosis median efectos protectores fuertes en la EAE (Figura 1) y es posible que un solo régimen inmunomodulador inducido por helmintos no sea suficiente para mitigar la fisiopatología de diferentes enfermedades inflamatorias por igual. Por lo tanto, la evaluación continua de la ITH en modelos con animales pequeños, en especial los protocolos terapéuticos que aplican helmintos o productos derivados de helmintos luego del inicio de los síntomas, pueden brindar información útil para el diseño racional de los estudios clínicos a futuro.

## Conclusión

Los datos presentados aquí de modelos con animales pequeños demuestran un papel de la helmintosis preexistente en cuanto a prevenir o limitar el inicio de los signos de EAE y la neuroinflamación. Aunque solo hay un número limitado de estudios en los que se evaluó si la ITH puede presentar efectos terapéuticos una vez que la enfermedad se estableció, hay indicaciones de efectos beneficiosos con el uso de algunos regímenes de ITH. Sin embargo, los ensayos clínicos controlados hasta ahora no lograron recapitular estos efectos y no corroboran el uso de la ITH para el tratamiento de la EM establecida. Proponemos que es valioso continuar los estudios sobre la ITH en modelos con animales pequeños,

con el objetivo de determinar si helmintos específicos o los productos derivados de los helmintos pueden ofrecer un beneficio terapéutico superior. Determinar los mecanismos celulares y moleculares que subyacen a la prevención mediada por ITH del inicio de la enfermedad o la interrupción de la evolución de la enfermedad podría aumentar nuestra comprensión de los procesos neuroinflamatorios y neurodegenerativos y conllevar a nuevas vías de intervención terapéutica. Nuestro análisis actual pone de relieve las deficiencias en nuestra comprensión del efecto de la ITH sobre la diferenciación de las T<sub>A</sub>2 CD4+ y la producción de citocinas en el SNC, y sobre las células T CD8+ y las células B. Podría haber efectos adicionales mediados a través de los subconjuntos de células mieloides, los neurogliocitos locales e incluso la microbiota que no se exploraron aquí. Adoptar un enfoque “del paciente al laboratorio y viceversa” para explorar la diversidad del potencial inmunomodulador mediado por helmintos comparando directamente el efecto terapéutico de diferentes tipos de helmintos, y descifrar la base mecanicista de la protección puede conllevar a la identificación o al desarrollo de terapias orientadas con una eficacia superior y el potencial traslacional para la aplicación en humanos.

### Agradecimientos

Los autores quisieran agradecer a endMS Scholar Program for Researchers in Training por apoyar este trabajo.


### Declaración de conflictos de interés

El/los autor/es no declaró/declararon posibles conflictos de interés con respecto a la investigación, la autoría y/o la publicación de este artículo.

### Financiamiento

El/los autor/es no recibió/recibieron apoyo financiero para la investigación, la autoría y/o la publicación de este artículo.

### ORCID iD

Lisa C Osborne  <https://orcid.org/0000-0002-7170-3235>

### Referencias

- Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014; 83(11): 1022–1024.
- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018; 391(10130): 1622–1636.
- Dendrou CA, Fugger L and Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 545–558.
- Dargahi N, Katsara M, Tselios T, et al. Multiple sclerosis: Immunopathology and treatment update. *Brain Sci* 2017; 7: E78.
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376(3): 209–220.
- Smallwood TB, Giacomini PR, Loukas A, et al. Helminth immunomodulation in autoimmune disease. *Front Immunol* 2017; 8: 453.
- Jourdan PM, Lambertson PHL, Fenwick A, et al. Soil-transmitted helminth infections. *Lancet* 2018; 391(10117): 252–265.
- Hotez PJ, Bottazzi ME, Franco-Paredes C, et al. The neglected tropical diseases of Latin America and the Caribbean: A review of disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. *PLoS Negl Trop Dis* 2008; 2(9): e300.
- Rook GAW. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 42(1): 5–15.
- Bach J-F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347(12): 911–920.
- Wolff MJ, Broadhurst MJ and Loke P. Helminthic therapy: Improving mucosal barrier function. *Trends Parasitol* 2012; 28: 187–194.
- Constantinescu CS, Farooqi N, O'Brien K, et al. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS). *Br J Pharmacol* 2011; 164(4): 1079–1106.
- Sofronic-Milosavljevic L, Radovic I, Ilic N, et al. Application of dendritic cells stimulated with *Trichinella spiralis* excretory–secretory antigens alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Med Microbiol Immunol* 2013; 202(3): 239–249.
- Gruden-Movsesijan A, Ilic N, Mostarica-Stojkovic M, et al. Mechanisms of modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by chronic *Trichinella spiralis* infection in Dark Agouti rats. *Parasite Immunol* 2010; 32(6): 450–459.
- Chiuseo-Minicucci F, Van DB, Zorzella-Pezavento SFG, et al. Experimental autoimmune encephalomyelitis evolution was not modified by multiple infections with *Strongyloides venezuelensis*. *Parasite Immunol* 2011; 33(5): 303–308.
- Hansen CS, Hasseldam H, Bacher IH, et al. *Trichuris suis* secrete products that reduce disease severity in a multiple sclerosis model. *Acta Parasitol* 2017; 62(1):22–28.
- Sewell D, Qing Z, Reinke E, et al. Immunomodulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by helminth ova immunization. *Int Immunol* 2003; 15(1): 59–69.
- Lund ME, Greer J, Dixit A, et al. A parasite-derived 68-mer peptide ameliorates autoimmune disease in murine models of type 1 diabetes and multiple sclerosis. *Sci Rep* 2016; 6(1): 37789.
- Doonan J, Thomas D, Wong M, et al. Failure of the anti-inflammatory parasitic worm product ES-62 to provide protection in mouse models of type I diabetes, multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Molecules* 2018; 23(10): 2669.
- Peon AN, Ledesma-Soto Y, Olguin JE, et al. Helminth products potently modulate experimental autoimmune encephalomyelitis by downregulating neuroinflammation and promoting a suppressive microenvironment. *Mediators Inflamm* 2017; 2017: 1–16.

21. Terrazas C, de Dios Ruiz-Rosado J, Amici SA, et al. Helminth-induced Ly6Chi monocyte-derived alternatively activated macrophages suppress experimental autoimmune encephalomyelitis. *Sci Rep* 2017; 7(1): 40814.
22. Donskow-Lysoniewska K, Krawczak K, Bocian K, et al. The effects of intestinal nematode L4 stage on mouse experimental autoimmune encephalomyelitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2018; 66(3): 231–243.
23. Donskow-Lysoniewska K, Krawczak K and Doligalska M. *Heligmosomoides polygyrus*: EAE remission is correlated with different systemic cytokine profiles provoked by L4 and adult nematodes. *Exp Parasitol* 2012; 132(2): 243–248.
24. Wu Z, Nagano I, Asano K, et al. Infection of nonencapsulated species of *Trichinella* ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis involving suppression of Th17 and Th1 response. *Parasitol Res* 2010; 107(5): 1173–1188.
25. Radovic I, Gruden-Movsesijan A, Ilic N, et al. Immunomodulatory effects of *Trichinella spiralis* derived excretory–secretory antigens. *Immunol Res* 2015; 61(3): 312–325.
26. La Flamme AC, Ruddenklau K and Backstrom BT. Schistosomiasis decreases central nervous system inflammation and alters the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Infect Immun* 2003; 71(9): 4996–5004.
27. Walsh KP, Brady MT, Finlay CM, et al. Infection with a helminth parasite attenuates autoimmunity through TGF-beta-mediated suppression of Th17 and Th1 responses. *J Immunol* 2009; 183(3): 1577–1586.
28. Wilson MS, Taylor MD, O’Gorman MT, et al. Helminth-induced CD19+CD23hi B cells modulate experimental allergic and autoimmune inflammation. *Eur J Immunol* 2010; 40(6): 1682–1696.
29. Kuijk LM, Klaver EJ, Kooij G, et al. Soluble helminth products suppress clinical signs in murine experimental autoimmune encephalomyelitis and differentially modulate human dendritic cell activation. *Mol Immunol* 2012; 51(2): 210–218.
30. Finlay CM, Stefanska AM, Walsh KP, et al. Helminth products protect against autoimmunity via innate type 2 cytokines IL-5 and IL-33, which promote eosinophilia. *J Immunol* 2016; 196(2): 703–714.
31. Reyes JL, Espinoza-Jimenez AF, Gonzalez MI, et al. *Taenia crassiceps* infection abrogates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Cell Immunol* 2011; 267(2): 77–87.
32. Zheng X, Hu X, Zhou G, et al. Soluble egg antigen from *Schistosoma japonicum* modulates the progression of chronic progressive experimental autoimmune encephalomyelitis via Th2-shift response. *J Neuroimmunol* 2008; 194(1–2): 107–114.
33. Zhu B, Trikudanathan S, Zozulya AL, et al. Immune modulation by Lacto-N-fucopentaose III in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Immunol* 2012; 142(3): 351–361.
34. Bing SJ, Ha D, Ahn G, et al. Galectin isolated from parasite inhibits remission of experimental autoimmune encephalomyelitis by up-regulating autoantibody. *Clin Exp Immunol* 2015; 180(3): 419–431.
35. Tran GT, Wilcox PL, Dent LA, et al. Interleukin-5 mediates parasite-induced protection against experimental autoimmune encephalomyelitis: Association with induction of antigen-specific CD4+CD25+ T regulatory cells. *Front Immunol* 2017; 8: 1453.
36. Pineda MA, McGrath MA, Smith PC, et al. The parasitic helminth product ES-62 suppresses pathogenesis in collagen-induced arthritis by targeting the interleukin-17-producing cellular network at multiple sites. *Arthritis Rheum* 2012; 64(10): 3168–3178.
37. Donskow-Lysoniewska K, Krawczak K, Machcinska M, et al. Effects of intestinal nematode treatment on CD11b activation state in an EAE mouse model of multiple sclerosis. *Immunobiology* 2019; 224: 817–826.
38. Jiang HR, Milovanović M, Allan D, et al. IL-33 attenuates EAE by suppressing IL-17 and IFN- $\gamma$  production and inducing alternatively activated macrophages. *Eur J Immunol* 2012; 42: 1804–1814.
39. Johnston CJC, Smyth DJ, Kodali RB, et al. A structurally distinct TGF- $\beta$  mimic from an intestinal helminth parasite potently induces regulatory T cells. *Nat Commun* 2017; 8(1): 1741.
40. Miyajima A, Kitamura T, Harada N, et al. Cytokine receptors and signal transduction. *Annu Rev Immunol* 1992; 10(1): 295–331.
41. Palle P, Monaghan KL, Milne SM, et al. Cytokine signaling in multiple sclerosis and its therapeutic applications. *Med Sci* 2017; 5(4): E0023.
42. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing–remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358(7): 676–688.
43. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing–remitting multiple sclerosis: A phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378(9805): 1779–1787.
44. Harris N and Gause WC. To B or not to B: B cells and the Th2-type immune response to helminths. *Trends Immunol* 2011; 32(2): 80–88.
45. Correale J, Farez M and Razzitte G. Helminth infections associated with multiple sclerosis induce regulatory B cells. *Ann Neurol* 2008; 64(2): 187–199.
46. Rojas OL, Probstel A-K, Porfilio EA, et al. Recirculating intestinal IgA-producing cells regulate neuroinflammation via IL-10. *Cell* 2019; 177(2): 492–493.
47. Correale J and Farez MF. The impact of parasite infections on the course of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2011; 233(1–2): 6–11.
48. Correale J and Farez M. Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007; 61(2): 97–108.
49. Fonseca-Papavero FCG, da Callegaro D, Gama PD, et al. Antiparasitic antibodies occur with similar frequency in patients with clinically established multiple sclerosis with or without oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid. *Arq Neuropsiquiatr* 2013; 71(8): 512–515.
50. Benzel F, Erdur H, Kohler S, et al. Immune monitoring of *Trichuris suis* egg therapy in multiple sclerosis patients. *J Helminthol* 2012; 86(3): 339–347.
51. Fleming J, Isaak A, Lee J, et al. Probiotic helminth administration in relapsing–remitting multiple sclerosis: A phase 1 study. *Mult Scler* 2011; 17(6): 743–754.
52. Fleming J, Hernandez G, Hartman L, et al. Safety and efficacy of helminth treatment in relapsing–remitting multiple sclerosis: Results of the HINT 2 clinical trial. *Mult Scler* 2019; 25(1): 81–91.
53. Voldsgaard A, Bager P, Garde E, et al. *Trichuris suis* ova therapy in relapsing multiple sclerosis is safe but without signals of beneficial effect. *Mult Scler* 2015; 21(13): 1723–1799.





# Catira

Dimetilfumarato 120 y 240 mg

■ Dimetilfumarato baja el riesgo de recaída a la mitad.<sup>1</sup>

■ Dimetilfumarato disminuye el riesgo de discapacidad en un 38%.<sup>1</sup>

■ Más del doble de pacientes libres de lesiones comparado con placebo a dos años.<sup>2</sup>

#### PRESENTACIÓN:

Catira 120 mg, envases  
conteniendo 14 cápsulas.

Catira 240 mg, envases  
conteniendo 60 cápsulas.

1. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Sclerosis Ralf Gold, M.D., Ludwig Kappos, M.D., Douglas L. Arnold, M.D., Amit Bar-Or, M.D., Gavin Giovannoni, M.D., Krzysztof Selmaj, M.D., Carlo Tornatore, M.D., Marianne T. Sweetser, M.D., Ph.D., Minhua Yang, M.S., Sarah I. Sheikh, M.D., and Katherine T. Dawson, M.D., for the DEFINE Study Investigators  
N Engl J Med 2012; 367:1098-1107 September 20, 2012 DOI: 10.1056/NEJMoa1114287

2. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis Robert J. Fox, M.D., David H. Miller, M.D., J. Theodore Phillips, M.D., Ph.D., Michael Hutchinson, F.R.C.P., Eva Havrdrova, M.D., Mariko Kita, M.D., Minhua Yang, M.S., Kartik Raghupathi, M.S., Mark Novas, M.D., Marianne T. Sweetser, M.D., Ph.D., Vissia Vigiirtta, M.D., Ph.D., and Katherine T. Dawson, M.D., for the CONFIRM Study Investigators.  
N Engl J Med 2012; 367:1087-1097 September 20, 2012 DOI: 10.1056/NEJMoa1206328

**Synthon - Bagó**





## Hacer la diferencia en la vida de personas con Esclerosis Múltiple



📍 Lima 369 5° B (C1073AAF) Capital Federal

☎ (+54) 11 4384-9970 / 71 / 72

✉ informacionmedica@synthonbago.com.ar

🌐 [www.synthonbago.com.ar](http://www.synthonbago.com.ar)



**Synthon-Bagó**