

EVALUACIÓN DE LOS FÁRMACOS ACTUALES Y NUEVOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE PEDIÁTRICA

Dra. Victoria Caballero Pérez¹ / Dr. Alejandro González Álvarez² / Dra. Lorena Gracia Torralba¹ /
Dra. Marisol Muñoz Albillos¹ / Dr. Francisco Rodilla Calvelo²

¹ Servicio de Pediatría. Hospital Obispo Polanco. Teruel

² Servicio de Farmacia. Hospital Obispo Polanco. Teruel

RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad de predominio en la edad adulta. Sin embargo, hasta el 10% de los casos pueden debutar en la infancia, lo que conlleva un impacto tanto a nivel individual como social, muy significativo.

El diagnóstico precoz de la enfermedad constituye un reto para el pediatra, ya que permite iniciar tratamientos que modifican el curso de la enfermedad y el pronóstico. Existen nuevos fármacos que se están evaluando en ensayos clínicos y que si demuestran su eficacia, se introducen en el tratamiento de los adultos. Sin embargo, estos nuevos fármacos de administración oral, intravenosa o subcutánea no han sido aprobados en los niños, por lo que su uso en este periodo de edad se realiza fuera de indicación (off label). Son necesarios estudios multicéntricos, con seguimientos de los pacientes a largo plazo que incluyan casos de EM pediátrica, para asegurar que todos los individuos puedan beneficiarse de estas nuevas terapias independientemente de la edad.

PALABRAS CLAVE

terapias modificadoras de la enfermedad, esclerosis múltiple, infancia.

EVALUATION OF NEW AND EXISTING THERAPEUTICS FOR PEDIATRIC MULTIPLE SCLEROSIS

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is typically considered to be a disease of young adults. However, MS presents before the age of 18 in approximately 10 percent of patients, which causes a significant individual and social impact.

Early identification of the disease is a challenge for the paediatrician because of the possibility of establishing treatments that modify the course of disease and prognosis. New therapies are being evaluated by clinical trials and, if efficacious, introduced of adult MS. However, these new oral, intravenous and injectable drugs are currently being used off-label in children because have not been formally approved in pediatric MS. Mechanisms for conducting multicenter studies, including long-term follow-up in pediatric MS, are required to ensure that children benefit from advances in MS therapeutics.

KEY WORDS

disease-modifying therapies, multiple sclerosis, childhood.

INTRODUCCIÓN

Entre el 2,5-10% de los pacientes con EM se diagnostican a una edad menor a los 18 años. De ellos, menos del 1% reciben el diagnóstico antes de cumplir los 10 años ya que en la mayoría aparece en la adolescencia^{1,2}. El debut de la enfermedad más precoz ha sido descrito a los dos años³. La prevalencia estimada de la EM pediátrica es de 1,35-2,5/100000⁴.

Al igual que ocurre en la edad adulta, es más frecuente en mujeres, aunque por debajo de los 11 años la relación mujer/varón casi se equipara, y a medida que se alcanza la adolescencia es más frecuente en el sexo femenino.

La causa de la EM se basa en la disregulación del sistema inmune periférico de forma que ocasiona daño sobre las estructuras del sistema nervioso central. La evidencia soporta que para el desarrollo de la enfermedad se requiere la combinación de una predisposición genética individual con uno o varios factores ambientales que desencadenen la enfermedad. Se han descrito múltiples factores de riesgo o desencadenantes para el desarrollo de la EM en la infancia⁵.

- Contribución genética

En numerosos estudios se ha perfilado la relación del haplotipo HLA DRB*1501 con el riesgo de padecer la enfermedad. No obstante, los mecanismos subyacentes por lo cuales este alelo favorece el desarrollo de la enfermedad no se conocen con exactitud. Además, se ha ampliado la lista de genes asociados con la EM fuera de la región HLA, llegando a superar en total la centena. Investigaciones recientes apuntan a un papel de las vías coestimuladoras de las células T helper en el aumento de riesgo de padecer EM observado en los individuos con este haplotipo. La farmacogenética se presenta como una puerta abierta a la identificación de variantes genéticas que respondan al tratamiento^{6,7}.

- Agentes infecciosos

Se ha intentado asociar el desarrollo de la enfermedad con agentes infecciosos o vacunas. Los resultados han sido contradictorios entre los estudios, excepto en el caso del virus del Epstein Barr (VEB). En diversos trabajos se ha demostrado que los niños que tenían un primer brote desmielinizante, presentaban serología positiva para

el VEB en un 85% de los casos, frente al 40-60% de los controles sanos. No se ha conseguido demostrar la relación verdadera entre estas patologías. Una de las principales hipótesis es que la infección por VEB predispone al desarrollo de la EM, sea por mimetismo molecular o por efecto activador patológico y prolongado sobre los linfocitos B^{8,9}.

Por otra parte se han realizado estudios bien diseñados que han descartado la asociación entre la vacunación contra la hepatitis B y el desarrollo de EM en la infancia¹⁰.

- Vitamina D

Numerosos estudios en niños han establecido una relación entre los niveles séricos bajos de vitamina D y un riesgo aumentado de presentar EM así como una mayor tasa de recurrencias en los pacientes con la enfermedad confirmada. No se han delineado los niveles óptimos de vitamina D 25 (OH) en los individuos afectados de EM. Por ello, la dosis debe individualizarse, aunque la mayor parte de los niños precisan entre 800 y 3000 UI diarios por vía oral para mantener una niveles ideales entre 30 y 80 mg/mL^{11,12}. Un estudio reciente en población adolescente ha demostrado que la deficiencia grave de la vitamina D provoca cambios en la metilación del ADN de los leucocitos, lo cual demuestra que dicha deficiencia de lugar a cambios epigenéticos involucrados en la regulación de las células inmunes¹³.

- Índice de masa corporal (IMC)

Según los resultados del estudio Sueco EIMS, un IMC elevado en la adolescencia incrementa el riesgo de susceptibilidad a EM en pacientes HLA DRB1*1501 y HLA A*02. Entre las posibles explicaciones se sugiere que la obesidad podría inducir un estado crónico de bajo grado de inflamación que favorecería la activación de la autoinmunidad del sistema nervioso central, que la leptina podría ser el nexo de unión entre obesidad, estado metabólico y autoinmunidad, o que la obesidad estaría ligada a niveles bajos de vitamina D.

- Exposición al tabaco

Varios estudios observacionales han determinado que fumar incrementa el riesgo de desarrollar EM en adultos. La exposición al tabaco de forma pasiva de los niños también se ha relacionado con este incremento de riesgo, con una

relación directamente proporcional al tiempo de exposición¹⁴.

Con respecto a la clínica, la EM de inicio en la edad infantil debuta de forma atípica frecuentemente. Entre el 50-70% sufren un episodio multifocal, con o sin encefalopatía, pudiendo condicionar un ingreso hospitalario por su gravedad.

Se afectan las vías largas (motora, sensitiva o esfinteriana) con mayor probabilidad que en los adultos alcanzando un porcentaje del 76%. Siguen en frecuencia la afectación del tronco (42%), la neuritis óptica (22%) y la mielitis transversa (14%). Destaca que hasta un 25% de los niños menores de 10 años pueden presentar fiebre y un 5% convulsiones en el primer brote¹⁵.

En el año 2007 se publicaron las definiciones de las enfermedades desmielinizantes en la edad pediátrica por el Grupo Internacional de Estudio de la EM Pediátrica (Tabla 1)¹⁶.

Estos criterios tienen como objetivo dar una alta especificidad, a expensas de la sensibilidad.

No es posible predecir con exactitud qué pacientes desarrollarán una EM tras un primer episodio desmielinizante, aunque existen distintos factores que incrementan la probabilidad. La edad de inicio menor de diez años, la ausencia de encefalopatía en el primer brote, la neuritis óptica bilateral y la presencia de antecedentes familiares de EM incrementan el riesgo. Por otra parte, hasta un 30 % de los niños que presentan un episodio de encefalomielitis desmielinizante aguda desarrollan EM en su evolución, pero no hay suficientes datos para predecir la evolución a nivel individual¹⁷.

DISCUSIÓN

Las lesiones ocasionadas por la enfermedad en los niños presentan un mayor componente inflamatorio, son más difusas y edematosas, están peor definidas y presentan un mayor número en el territorio posterior que en los adultos^{18,19}. La realización de una resonancia magnética (RM) en la infancia requiere sedación en una parte de la población infantil lo que dificulta la inclusión de éstos en los ensayos clínicos, ya que los hallazgos encontrados en la neuroimagen ayudan a monitorizar la eficacia de los tratamientos.

A menor edad, la progresión de la enfermedad es más lenta, aunque en comparación con los adultos se describe una mayor tasa de brotes en los dos primeros años y el intervalo entre el primer y el segundo brote es menor. Sin embargo, se han descrito tasas de recuperación tras un brote mayores que en los adultos, con mayor capacidad de remielinización de las lesiones^{15,17}.

En un estudio realizado con 1775 individuos afectados de EM, se vio que los pacientes de inicio precoz tardaban 10 años más que los adultos hasta llegar a un grado de discapacidad grave (EDSS 4). Sin embargo, son una media de 10 años más jóvenes que los pacientes de inicio en la edad adulta con un grado de discapacidad similar ya que el tiempo total de enfermedad ha sido mayor¹⁵.

Aunque existen múltiples diferencias entre niños y adultos, los tratamientos que se aplican son los mismos. A continuación se discuten los fármacos principales utilizados en la fase aguda y los modificadores de la enfermedad en función de la evidencia disponible en este momento.

TRATAMIENTO DE LAS EXACERBACIONES AGUDAS²⁰⁻²³

Glucocorticoides

El tratamiento con glucocorticoides disminuye la duración de los síntomas y reduce el número de lesiones captantes en la RM. Aunque no se han realizado ensayos clínicos controlados en la edad pediátrica, los glucocorticoides constituyen la primera línea de tratamiento para los brotes agudos.

Dosis: La pauta más usada son pulsos de metilprednisolona por vía intravenosa a dosis de 10 – 30 mg/kg/día durante 3 a 5 días en función de la resolución los síntomas. La dosis máxima diaria no debe sobrepasar los 1000 mg. En ocasiones, si la resolución de la clínica ha sido parcial las dosis intravenosas se siguen de una pauta oral descendente de 14 días de duración. Ésta se inicia a 1mg/kg/día (dosis máxima 60 mg/kg) y se va disminuyendo de forma progresiva.

Efectos adversos: Los más comunes son aumento del apetito, irritabilidad y dificultades para conciliar el sueño. Otros efectos más graves son el sangrado digestivo, la hipertensión ar-

1. Definiciones de las enfermedades desmielinizantes en la edad pediátrica del Grupo Internacional de Estudio de la EM Pediátrica

ADEM (monofásica)

- Primer evento clínico con causa inflamatoria o desmielinizante (presunta), de inicio agudo o subagudo que afecta a múltiples áreas del SNC. Debe haber:

- Clínica polisintomática.
- Encefalopatía definida como cambios de la conducta o alteración del nivel de conciencia.
- El episodio debe seguirse de mejoría clínica o radiológica o ambas. Puede haber déficit residual.
- No antecedentes de episodio desmielinizante previo.
- No existe otra causa del cuadro.
- Síntomas, signos y hallazgos en la RM nuevos o fluctuantes en los 3 primeros meses se consideran como parte del mismo evento agudo.
- Neuroimagen muestra lesión o lesiones focales, predominantemente en la sustancia blanca, y ausencia de cambios indicativos de daño previo de la sustancia blanca.
 - RM cerebral: imágenes en secuencias FLAIR o T2 de lesiones grandes (>1 hasta 2 cm), multifocales, hiperintensas localizadas en la sustancia blanca supra o infratentorial; la sustancia gris, sobre todo los ganglios basales y tálamo, está frecuentemente afectada.
 - Rara vez se halla una única lesión grande (>1 hasta 2 cm) en la sustancia blanca.
 - La RM medular puede tener lesión(es) intramedular(es) confluyente(s) con captación de contraste iv variable.

ADEM Recurrente

- Nuevo evento de ADEM con recurrencia de los síntomas y signos iniciales, tras un intervalo de 3 o más meses desde el primer episodio de ADEM, sin afectación de nuevas áreas en la exploración o la neuroimagen.
- El episodio no ocurre durante el tratamiento corticoideo; debe haber un intervalo mínimo de un mes entre el fin del tratamiento y el inicio del episodio.
- No hay lesiones nuevas en la RM. Puede haber agrandamiento de las lesiones previas.
- No existe otra causa.

ADEM Multifásica

- Un episodio de ADEM se sigue por otro, que también cumple criterios de ADEM, que afecta a áreas del SNC no afectadas en el primer episodio, demostradas por los síntomas, exploración y neuroimagen. - El intervalo entre los dos episodios debe ser igual o mayor a los 3 meses.
- El segundo episodio debe ocurrir por lo menos un mes tras la finalización del tratamiento esteroideo. - El segundo episodio debe incluir clínica polisintomática con encefalopatía y con síntomas y signos diferentes al primero.
- La RM cerebral debe mostrar nuevas áreas afectadas, pero también resolución parcial o completa de las lesiones del primer episodio.

Neuroptomielitis Óptica

- Criterios mayores: neuritis óptica y mielitis aguda.
- Debe haber, por lo menos, uno de:
 - Una lesión medular en la RM, longitudinalmente extensa en tres o más segmentos.
- Detección de anticuerpos NMO

Síndrome Clínico Aislado

- Primer episodio de síntomas del SNC, de presunta causa desmielinizante sin historia previa de otro evento desmielinizante.
- La sintomatología puede ser monofocal o multifocal.
- No hay encefalopatía excepto en casos de síndromes del tronco

Esclerosis Múltiple Pediátrica

- Dos o más episodios desmielinizantes del SNC con intervalos entre ellos igual que en los criterios para la edad adulta (30 días). Por lo menos 2 episodios que no cumplan criterios de ADEM.
- La neuroimagen de RM se puede usar para cumplir los criterios de diseminación en espacio. La RM debe tener 3 de los siguientes 4:
 - Nueve o más lesiones en sustancia blanca o una lesión con captación de contraste.
 - Tres o más lesiones periventriculares.
 - Una lesión yuxtacortical.
 - Una lesión infratentorial.
- La combinación de LCR patológico y dos lesiones en la RM de las cuales por lo menos una es cerebral también cumple el criterio de diseminación en espacio. LCR patológico: bandas oligoclonales o elevación del índice de IgG.
- La RM se puede usar para cumplir el criterio de diseminación en tiempo incluso en ausencia de nuevo evento clínico si se demuestran lesiones nuevas en T2 o lesiones captantes 3 meses tras el primer episodio.
- Un episodio de ADEM no se puede considerar como el primer episodio de EM.

terial, el glaucoma y la hiperglucemia. Aquellos pacientes que requieren regímenes frecuentes con corticoides presentan un riesgo elevado de necrosis óseas avasculares, obesidad, osteoporosis y edema.

Consideraciones especiales: Se debe asociar un inhibidor de la bomba de protones durante la duración del tratamiento y monitorizar de forma estrecha la tensión arterial y la glucemia.

Inmunoglobulinas intravenosas

Esta opción de tratamiento debe ser considerada cuando los corticoides estén contraindicados, se intente reducir la dependencia a los mismos o bien cuando no son efectivos. Las inmunoglobulinas actúan frente a la inflamación disminuyendo los niveles de citoquinas, uniéndose a los anticuerpos que actúan frente a la mielina y bloqueando los receptores Fc. Algunos estudios han descrito que favorece la remielinización²³ y disminuye el número de recaídas en adultos²⁴.

Dosis: 2 gr/kg en total repartido en 2-5 días.

Efectos adversos: Los más comunes son la cefalea, mialgias y la fiebre. Algunos pacientes desarrollan meningitis aséptica. Existe la posibilidad de presentar una reacción alérgica grave en aquellos niños afectados de déficit de IgA. El tromboembolismo también está descrito como reacción muy grave.

Consideraciones especiales: En cada Hospital existe un protocolo de infusión propio, habitualmente para prevenir las reacciones más comunes se premedica con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol. Se debe infundir lentamente y ajustar la dosis si el paciente presenta insuficiencia renal asociada.

Plasmaféresis

En caso de un brote que amenace la vida del niño por encefalopatía, depresión respiratoria o tetraplejia, y que no responda a corticoides se debe considerar el recambio plasmático. Esta técnica reduce los anticuerpos y citoquinas proinflamatorias y es muy útil en el caso de la Neuromielitis óptica dado el componente humoral de la misma.

Administración: La pauta habitual es reali-

zar entre 5 y 7 recambios a lo largo de 2 semanas.

Consideraciones especiales: La realización de esta técnica requiere un catéter central y se puede asociar a depleción de los factores de la coagulación y alteraciones iónicas por lo que requiere una monitorización estrecha. Si se están administrando otras medicaciones como antiépilépticos puede ser necesario administrar dosis extras.

TRATAMIENTOS MODIFICADORES DEL CURSO DE LA ENFERMEDAD²⁰⁻²²

PRIMERA LÍNEA

Interferones

El interferon beta 1 actúa como un inmuno modulador mediante varios mecanismos como la inhibición de las células T autoreactivas, aumentando la producción de citoquinas antiinflamatorias, disminuyendo las proinflamatorias y bloqueando la migración de los linfocitos al sistema nervioso central.

Los estudios realizados con interferon en la infancia demuestran una reducción en la tasa de brotes así como las lesiones en T2 en la RM. En los niños menores de 10 años la elevación de transaminasas es mayor por lo que se tiende a pautar dosis más bajas (en torno al 25-50% de lo habitual) y se aumentan si lo precisan según la tolerancia²⁵.

Dosis subcutánea: 22 mcg en menores de 10 años o 30 kg y 44 mcg en mayores tres veces a la semana con una separación de al menos 48 horas.

Dosis intramuscular: 30 mcg una vez a la semana.

Efectos adversos: Los síntomas más frecuentes son la fatiga, mialgias, cefaleas y fiebre que se mitigan con fármacos como el paracetamol. Se puede encontrar elevación de transaminasas, leucopenia y alteraciones tiroideas, aunque suelen tener un curso asintomático. Se han descrito casos de desarrollo de otros fenómenos autoinmunes como la trombocitopenia idiopática y fenómenos alérgicos.

Consideraciones especiales: Para evitar las reacciones locales se debe variar el punto de inyección. Se recomienda iniciar el tratamiento con

dosis bajas y llegar a la dosis correspondiente de forma progresiva a lo largo de 4-6 semanas. Su administración debe ser suspendida durante el embarazo.

Acetato de glatirámico

Se considera que esta sal actúa modulando la función de las células presentadoras de antígenos y a nivel de la secreción de citoquinas por los linfocitos T helper. Estudios realizados en niños han reportado buenos niveles de eficiencia y tolerabilidad, se han descrito disminución del número de brotes y una menor puntuación en las escalas de discapacidad²⁶.

Dosis vía subcutánea: 20 mg diaria o 40 mg tres veces a la semana (con una separación mínima de 48 horas).

Efectos adversos: Son muy frecuentes las reacciones locales inflamatorias. Está descrita inmediatamente tras la inyección la aparición de ansiedad, dolor torácico, disnea, enrojecimiento facial y palpitations de resolución espontánea.

Consideraciones especiales: Debe rotarse el punto de inyección debido al riesgo de lipofatofia.

SEGUNDA LÍNEA

Natalizumab

Esta molécula es un anticuerpo monoclonal que bloquea las integrinas que se expresan en la superficie de los linfocitos y que permiten la migración de los mismos al sistema nervioso central. En los adultos, disminuye el número de brotes hasta en un 70%. El estudio que enrola un mayor número de pacientes pediátricos hasta la fecha, 55 niños que recibieron una media de 26 infusiones, se observó una disminución en la puntuación de la escala de discapacidad, así como ausencia de actividad en la RM en un 83 % de los pacientes²⁷.

Dosis: 300 mg intravenosos cada 4 semanas.

Efectos adversos: El principal efecto dada su gravedad es la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) que aparece en uno de cada 1000 adultos. Esta infección oportunista es producida por el virus JC cuya tasa de primoinfección son inferiores en los pacientes pediátricos sanos

que en adultos. No obstante, dado el riesgo acumulativo de que aparezca, su uso queda limitado para niños con enfermedad refractaria o bien baja tolerancia a los fármacos de primera línea. Hasta la fecha no se han descrito casos de LMP en niños aunque no existen series publicadas que hayan seguido un tratamiento durante más de dos años.

Otros efectos descritos son discrasias sanguíneas (anemia, leucocitosis), cefalea e hipersensibilidad.

Consideraciones especiales: Se recomienda realizar controles frecuentes de anticuerpos contra el virus JC así como estratificación del riesgo de LMP. En la población pediátrica es muy importante la realización de estudios que determinen el riesgo de LMP en la primoinfección por el virus.

Ciclofosfamida

Los estudios realizados con ciclofosfamida en adultos muestran resultados controvertidos con respecto a la eficacia y sugieren una mayor efectividad en pacientes jóvenes (< 40 años) y enfermedad agresiva. Hasta la fecha se ha publicado un estudio realizado con niños que engloba a 17 pacientes con enfermedad muy agresiva en el que se redujeron las recaídas y la progresión de la discapacidad²⁸.

Dosis: 600-1000 mg/m² intravenosa, se administra mensualmente y se ajusta la dosis a la mínima requerida para mantener los linfocitos por debajo de 3000/mm³ medida en los días 7, 14 y 28 postinfusión.

Efectos adversos: Los más comunes son las náuseas y vómitos, infecciones, amenorrea y alopecia. Los más graves son las cistitis hemorrágicas, la infertilidad y el cáncer de vejiga.

Consideraciones especiales: Para mitigar las náuseas se recomienda el uso de corticoides y antieméticos previo a la infusión. Es necesaria hiperhidratación y uso de uromitexan para disminuir los efectos sobre la vejiga. Se debe realizar una prueba de embarazo previa a la administración del mismo y recuentos de linfocitos a los 7, 14 y 28 días postinfusión. Pueden ser necesarios protocolos de inducción cuando se administra por primera vez.

Rituximab

El uso de este anticuerpo monoclonal frente a los linfocitos CD20+ no ha sido aprobado en el tratamiento de la EM. Estudios retrospectivos y de casos clínicos en niños afectados de enfermedades inflamatorias autoinmunes y desmielinizantes sugieren que es bien tolerado y puede ser eficaz en el tratamiento de la EM29.

Dosis: 750 mg/m²/dosis, máximo 1000 mg, administrado en 2 dosis separadas 2 semanas.

Efectos adversos: Su uso está contraindicado en pacientes afectados de hepatitis B por el riesgo de reactivación fulminante. Se han descrito casos de LMP en presencia de antecedentes de inmunosupresión.

Consideraciones especiales: Se debe inmunizar a los pacientes que no lo estén de hepatitis B antes de iniciar el tratamiento. Su uso es controvertido si posteriormente se van a utilizar terapias como el natalizumab por el riesgo de LMP.

Mitoxantrona

Este fármaco se usa en adultos que presentan mala evolución. La cardiotoxicidad y el riesgo de desarrollar leucemia aún años después de suspender el tratamiento desaconsejan su uso en la edad pediátrica.

Fingolimod

Esta molécula ha sido aprobada en Europa en 2010 y tiene la gran ventaja de administrarse por vía oral. No existe información sobre la tolerabilidad, seguridad y dosis óptimas en niños. Recientemente se ha diseñado un plan de investigación en niños sobre este fármaco por la EMA (agencia reguladora de fármacos europea), pero

todavía se encuentra en fase de captación. Con respecto al fingolimod existe una especial preocupación sobre el efecto sobre la maduración de los linfocitos T en el timo, así como el riesgo elevado de infección.

Cladribine, Teriflunomide, BG00012, Laquinimod, Alemtuzumab, Daclizumab, Ocrelizumab

Según el grupo de Estudio Internacional de la EM pediátrica los datos reportados en adultos no son suficientes para poder realizar recomendaciones sobre su uso en niños.

OTROS TRATAMIENTOS

La fatiga es un síntoma frecuente en los niños afectados de EM. El tratamiento inicial suelen ser medidas no farmacológicas como el ejercicio físico suave. Si no es suficiente se pueden prescribir fármacos como la amantidina o el modafinilo aunque no se han realizado estudios de eficacia ni tolerabilidad en la edad pediátrica y los resultados obtenidos en adultos han sido dispares¹⁸.

El dolor neuropático descrito como quemazón en las extremidades por la mayor parte de los individuos se ha tratado con éxito con gabapentina, aunque su uso no se ha extendido a los niños. Efectos secundarios como la somnolencia o la dispepsia obligan a valorar cada caso de forma individual.

FRACASO TERAPEÚTICO

El Grupo Internacional de Estudio de la EM Pediátrica ha publicado los criterios de enfermedad con fracaso terapéutico que indican la necesidad de cambio a otro tratamiento (Tabla 2). Las opciones posibles son cambiar a otro inmunomodulador de primera línea (interferon y acetato de glatirámico), o a un agente de los que hemos

2. Criterios de fracaso de tratamiento del Grupo de Estudio Internacional de EM Pediátrica

Mínimo 6 meses de tratamiento.

Buena adherencia al tratamiento.

- Por lo menos uno de los siguientes:
- Aumento o no decremento en la actividad de la enfermedad respecto al periodo previo al tratamiento.
- Por lo menos dos recurrencias confirmadas (clínicas o radiológicas) en un periodo de 2-12 meses.
- Recuperación incompleta tras un brote: aumento persistente de > 1 punto en la EDSS durante más de 3 meses.

denominado de segunda línea de tratamiento. Aunque no se han realizado estudios formales sobre la positividad de los anticuerpos neutralizantes contra interferon, ante su presencia se recomienda cambiar a otra pauta libre del mismo. En individuos en los que no se consigue una buena respuesta a las diferentes terapias se propone la administración de pulsos de metilprednisolona a grandes dosis una vez al mes en conjunto con el tratamiento de base. Esta pauta no debe prolongarse más allá de 6-12 meses debido a los efectos secundarios de los corticoides²².

La decisión de cambiar el tratamiento debe ser individualizada en función de las características del paciente valorando los riesgos y beneficios de cada una de las opciones.

CONCLUSIÓN

Los niños y adolescentes presentan formas más inflamatorias de EM y están en riesgo de presentar serias secuelas y problemas de tipo cognitivo. El inicio precoz de terapias modificadoras de la enfermedad tiene un impacto favorable sobre la evolución. Los fármacos aprobados en la EM pediátrica son el interferon beta y el acetato de glatirámico por lo que todos los niños afectos deben tener acceso a los mismos. El desarrollo de nuevos fármacos hace necesario la realización de estudios robustos que permitan a todos los individuos beneficiarse de las ventajas en cuanto a eficacia y tolerabilidad independientemente de su edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Belman AL1, Chitnis T, Renoux C, et al; International Pediatric MS Study Group. Challenges in the classification of pediatric multiple sclerosis and future directions. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S70-4.
2. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, et al. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*. 2002 Oct 8;59(7):1006-10.
3. Guilhoto LM, Osório CA, Machado LR, et al. Pediatric multiple sclerosis report of 14 cases. *Brain Dev*. 1995 Jan-Feb;17(1):9-12.
4. Deryck O, Ketelaer P, Dubois B. Clinical characteristics and long term prognosis in early onset multiple sclerosis. *J Neurol*. 2006;253:720-3.
5. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol*. 2011 May;10(5):436-45..
6. Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2013 Nov;45(11):1353-60
7. Nurdinov R, Urcelay E, Costa C, etl al. Gene expression profiling in peripheral blood mononuclear cells of multiple sclerosis patients positive and negative for HLA-DRB1*15:01. 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Copenhagen, Denmark. 2013.
8. Pohl D, Krone B, Rostasy K, et al. High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. *Neurology*. 2006 Dec 12;67(11):2063-5..
9. Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, et al. Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. *JAMA*. 2004 Apr 21;291(15):1875-9.
10. Mikaeloff Y, Caridade G, Rossier M, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007 Dec;161(12):1176-82.
11. Mowry EM , Krupp LB, Milazzo M, et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010 May;67(5):618-24.
12. Mowry EM. Vitamin D: evidence for its role as a prognostic factor in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2011 Dec 15;311(1-2):19-22.

13. Zhu H, Wang X, Shi H, et al. A genome wide methylation study of severe vitamin D deficiency in African American adolescents. *J Pediatr*. 2013 May;162(5):1004-9.
14. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, et al. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain*. 2007 Oct;130(Pt 10):2589-95.
15. Ozakbas S, Idiman E, Baklan B, et al. Childhood and juvenile onset multiple sclerosis: clinical and paraclinical features. *Brain Dev*. 2003 Jun;25(4):233-6.
16. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders : revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013, 19:1261.
17. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallee L, et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr*. 2004;144:246-52.
18. Waldman A, Ghezzi A, Bar-Or A, et al. Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol*. 2014 Sep;13(9):936-48.
19. Callen DJ, Shorff MM, Branson HM, et al. MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2009; 72:961-7.
20. Narula S, Banwell B. Treatment of multiple sclerosis in children and its challenges. *Presse Med*. 2015 Apr;44(4 Pt 2):e153-8.
21. Narula S, Hopkins S, Banwell B. Treatment of Pediatric Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2015 Feb; 17: 10.
22. Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Jan;18(1):116-27.
23. Trebst C, Stangel M. Promotion of remyelination by immunoglobulins: implications for the treatment of multiple sclerosis. *Curr Pharm Des*. 2006;12(2):241-9.
24. Sorensen PS, Fazekas F, Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2002 Nov;9(6):557-63.
25. Pohl D, Rostay K, Gartner J, et al. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta 1a. *Neurology* 2005;64:888-90.
26. Ghezzi A, Amato MP, Capobiano M, et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Mult Scler*. 2005;11:420-4.
27. Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LM, et al. Natalizumab in pediatric multiple sclerosis : results of a cohort of 55 cases. *Mult Scler*. 2013;19(8):1106-12.
28. Makhani N, Gorman MP, Branson MH, et al. Cyclophosphamide therapy in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;72:2076-82.
29. Beres SJ, Graves J, Waubant E. Rituximab use in pediatric central demyelinating disease. *Pediatr Neurol*. 2014;51:114-8.