

Nuevo abordaje en esclerosis múltiple primariamente progresiva

LUCIENNE COSTA-FROSSARD FRANÇA¹, SUSANA SAINZ DE LA MAZA¹, LUISA MARÍA VILLAR²

¹Unidad de Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS. Universidad de Alcalá de Henares. ²Unidad de Esclerosis Múltiple. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.

RESUMEN. Uno de cada diez pacientes con esclerosis múltiple debuta con la forma primariamente progresiva, para la cual hasta ahora no había tratamiento eficaz. Esta revisión tiene como objetivo describir cómo la creciente investigación en este campo ha permitido conocer mejor determinados aspectos de sus mecanismos patogénicos, diagnosticarla de forma más precoz y seleccionar aquellos pacientes con mayor actividad inflamatoria que podrían beneficiarse de las nuevas terapias. Las perspectivas de futuro para el desarrollo de terapias específicas dirigidas a reducir la discapacidad parecen prometedoras.

Palabras clave: esclerosis múltiple primariamente progresiva, linfocitos B, fisiopatología, nuevos tratamientos, clasificación clínica, biomarcadores, revisión.

ABSTRACT. One in every ten patients with multiple sclerosis starts with a primary progressive disease. Generally, these patients have not obtained benefit from current treatments. The objective of this revision is to describe as the increasing investigation in this field has permitted to gain knowledge in the pathogenic mechanics of primary progressive MS, its early diagnosis and the selection of those patients with higher inflammatory activity, who could benefit of the new therapies. The new perspectives for the discovery of specific specialized therapies to reduce the disability advocate a promising future.

Key words: primary progressive multiple sclerosis, B lymphocytes, pathophysiology, new treatments, clinical classification, biomarkers, review.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad compleja, donde conviven desde fases muy precoces y desde una perspectiva histopatológica, componentes inflamatorios y neurodegenerativos. Los primeros, se han correlacionado clásicamente con los brotes, las lesiones nuevas en T2 y las lesiones captantes de gadolinio, en resonancia magnética. La neurodegeneración, por su parte, se correlaciona mejor con la progresión de la discapacidad y la atrofia¹.

Por este motivo, habitualmente se distinguen diversos fenotipos de la enfermedad, según el predominio del componente inflamatorio o neurodegenerativo: un 85 a 90% de los pacientes debutan con formas remitentes recurrentes (EMRR), de los cuales hasta un 40% evoluciona a formas secundariamente progresivas (EMSP). Un porcentaje variable entre el 10 y el 20% debutan directamente con formas progresivas primarias². Aunque estas denominaciones se están modificando, como se verá más adelante, las usaremos en este artículo por su carácter más didáctico.

Las formas primariamente progresivas (EMPP) representan una de las mayores necesidades no satisfechas en el campo de la EM. Hasta ahora no existen tratamientos “aprobados” para pacientes con EMPP, y aquellos tratamientos que han sido capaces de modificar con éxito el curso de la enfermedad en pacientes con EM recurrente-remitente (EMRR) gene-

ralmente no presentaron beneficios demostrados en EMPP³.

Esta revisión trata de identificar y describir los avances más recientes respecto al papel de las células B en la fisiopatología, las nuevas recomendaciones en diagnóstico y clasificación clínica, los biomarcadores estudiados y las nuevas propuestas terapéuticas en las formas primariamente progresivas de esclerosis múltiple.

□ Fisiopatología de la EMPP

Los resultados positivos observados con el uso de rituximab (anticuerpo monoclonal anti CD20 que elimina los linfocitos B circulantes) para el tratamiento de la EM, sugirieron que las células B podrían jugar un importante rol en el desarrollo de la enfermedad⁴.

Tras los estudios preliminares con rituximab y los estudios posteriores con ocrelizumab y ofatumumab, se ha constatado que los anti-CD20 producen una reducción en el número de células B, pero no de las bandas oligoclonales (BOC) de IgG o la concentración de estos anticuerpos en el SNC, lo que sugiere que los efectos beneficiosos de los tratamientos están asociados a la depleción de linfocitos B y no a la modificación de los niveles de autoanticuerpos. Como resultado, se considera que el principal aporte de las células B a la patogenia de la EM es a través de la

producción de citocinas proinflamatorias, como la linfotóxica y el TNF α y su capacidad de actuar como células presentadoras de antígeno para activar células T. Esta hipótesis es respaldada por la disminución en la frecuencia de células patogénicas Th1 y Th17 observada en pacientes tratados con rituximab^{5,6}.

Sin embargo, también se ha observado que los autoanticuerpos reactivos en el SNC participan en la patogenia de la EM. Se han detectado anticuerpos dirigidos contra epítomos conformacionales de proteínas de mielina en pacientes con EM y su patogenicidad ha sido demostrada en diversos sistemas experimentales^{7,8}. Otros autoanticuerpos identificados son los anti-canal de potasio Kir4.1, que podrían provocar un daño directo en los astrocitos⁹, aunque sobre ellos hay cierta controversia. Por otra parte, las BOC de IgM lipidoespecíficas pueden inducir daño axonal directo a través de activación de complemento¹⁰.

Las células B, por lo tanto, juegan un papel central en la patogenia de esclerosis múltiple. Pueden contribuir a la actividad de la enfermedad a través de múltiples mecanismos: la presentación de antígenos, la secreción de citoquinas o la producción de anticuerpos.

La supresión periférica de células B, tan eficaz en los ensayos pivote de fármacos antiCD20, en pacientes con EMRR, no ha demostrado unos resultados de eficacia similares para los pacientes con EMPP. Esto podría estar directamente relacionado con la supresión ineficiente de la población de células B intratecales, debido a la compartimentación de la respuesta humoral en las formas progresivas de la EM.

Sin embargo, los datos del estudio Olympus con rituximab demostraron que el fracaso terapéutico en las formas primariamente progresivas se asociaba al status inflamatorio de los pacientes y no a la supresión ineficiente de la población de células B intratecales. Aunque no sabemos con certeza si los pacientes con EMPP no inflamatoria tienen o no células B intratecales, Aloisi *et al.*¹¹ refieren que muchos pacientes con EMPP no tienen folículos linfoides ectópicos y nuestro grupo demostró que los pacientes sin bandas oligoclonales de IgM en LCR casi no tienen células B en líquido³.

□ Nuevos criterios diagnósticos y de clasificación clínica de la EMPP

Según los criterios de McDonald 2010 el diagnóstico de EMPP requiere la eliminación de otros diagnósticos más probables, la progresión confirmada de la enfermedad (retrospectiva o prospectiva) durante un año y por lo menos dos de estos tres criterios¹²:

- Diseminación en espacio en RM craneal con ≥ 1 lesiones en T2, en por lo menos una localización típica (periventricular, infratentorial, yuxtacortical);
- Diseminación en espacio en RM medular con ≥ 2 lesiones en T2; o
- BOC IgG positivas en LCR.

Respecto a los anteriores criterios de McDonald (2000 y 2005) se ha simplificado el diagnóstico en cuanto al número de lesiones necesarias para considerarse diseminación en espacio en RM craneal.

Por otra parte, la nueva clasificación clínica propuesta por Lublin *et al.* ha supuesto un paso muy importante en la forma de entender la enfermedad. Los autores proponen una clasificación que reconoce presencia o ausencia de actividad inflamatoria y de progresión de discapacidad, lo que ha permitido reducir la variabilidad fenotípica y ampliar las posibles indicaciones de tratamiento¹³ en las formas progresivas de esclerosis múltiple.

Además, consideran la EMPP como una parte de todo el espectro de las formas progresivas de la EM. Es posible que las diferencias entre los distintos fenotipos sean sólo relativas, no absolutas. Por otra parte se elimina la categoría de esclerosis múltiple primaria recurrente que pasa a conocerse como EMPP con actividad.

□ Posibles biomarcadores de utilidad en las formas progresivas de la EM

La identificación de una terapia eficaz para la EMPP se ha visto obstaculizada por la falta de un biomarcador suficientemente sensible para evaluar el efecto terapéutico de forma precoz, en los ensayos clínicos. Por tanto, existe una necesidad urgente de métodos que pueden hacer una monitorización mejor de la progresión de la enfermedad, para ayudar en el desarrollo de fármacos modificadores de la enfermedad y para su incorporación en los ensayos clínicos. En este sentido se suceden las publicaciones, tanto de biomarcadores moleculares como clínicos y radiológicos, con técnicas novedosas de neuroimagen que podrían ser objeto de futuras revisiones¹⁴.

Los biomarcadores moleculares de neurodegeneración deberían proporcionar información sobre el desarrollo de discapacidad neurológica y atrofia cerebral. Por lo tanto, podrían emplearse para determinar el pronóstico de la enfermedad, así como para evaluar o monitorizar la eficacia terapéutica de agentes con potencial acción neuroprotectora o neuroreparadora. En la Tabla I describimos los principales biomarcadores moleculares asociados a la neurodegeneración y algunas consideraciones generales sobre los mismos¹⁵⁻²².

Recientemente se han comunicado otros mu-

TABLA I Biomarcadores de neurodegeneración	
Biomarcador	Descripción y comentarios
Neurofilamentos ^{15, 16}	- Posibles marcadores surrogados de daño neuroaxonal.
Proteína 14-3-3 ¹⁷	- Se ha propuesto como marcador de daño axonal temprano. - Su determinación es limitada por el bajo porcentaje de pacientes en los que es detectada en LCR.
Proteína S100b ¹⁸	- Niveles aumentados en LCR de pacientes con formas progresivas. - Sus niveles se modifican con la inflamación.
N-acetil-aspartato ^{15, 19} y glutamato	- Su disminución se ha asociado con más discapacidad neurológica, menor volumen cerebral y mayor carga lesional en T1. - Efecto moderado como biomarcador.
Proteína fibrilar ácida de la glía (GFAP) ²⁰	- Niveles basales en el LCR mostraron valor predictivo sobre la discapacidad neurológica evaluada tras 8-10 años de seguimiento. - Sus niveles no se modifican ni con la inflamación ni con el tratamiento.
Proteína Tau ^{21, 22}	- Niveles elevados en LCR se correlacionan con la progresión más rápida de la discapacidad. - Sus niveles parecen relacionarse con el grado de inflamación presente en el sistema nervioso central (SNC).

chos posibles biomarcadores en formas progresivas de la EM, algunos de ellos útiles a la hora de diferenciar las formas remitentes de las formas progresivas, como la EGF, MIP-1 β /CCL4, HGF, Eotaxina/CCL11, MCP-1/CCL2 y Rantes/CCL5²³. Otros como los anti-SPAG-16 (*Sperm Associated Antigen-16*) parecen estar asociados a progresión de discapacidad. El SPAG-16 es una proteína de esperma que está sobreexpresada en astrocitos reactivos de las lesiones de la EM. Los investigadores encontraron anticuerpos anti-SPAG16 elevados en el 22% de los pacientes con EM con 93% de especificidad. Además la seropositividad Anti-SPAG16 se asoció con una mayor puntuación en la Escala Expandida de Discapacidad (EDSS) en la EM en general. La proporción de pacientes EMPP con anticuerpos anti-SPAG16 (34%) fue mayor y sus niveles más altos, en comparación con EMRR (19%) y EMSP (26%). Los pacientes EMPP seropositivos tuvieron un aumento significativo del índice de progresión en comparación con los pacientes seronegativos²⁴.

Las BOC de IgM constituyen un biomarcador molecular en líquido cefalorraquídeo de mal pronóstico en los pacientes con EMRR, asociadas a una evolución más rápida hacia EMSP y un tiempo menor en alcanzar una EDSS de 6.0. En los estudios más recientes se ha podido demostrar como la presencia de BOC IgM lipidoespecíficas se ha asociado con una mayor actividad inflamatoria en la RM de los pacientes con EMPP, con unas puntuaciones más altas en la MSSS (*Multiple Sclerosis Severity Score*), en consonancia con un curso más agresivo de la enfermedad. En el grupo de pacientes del estudio OLYMPUS, que tenían BOC de IgM y que fueron tratados con rituximab, el número de lesiones cap-

tantes de gadolinio se redujo de forma significativa. Estos datos sugieren que la presencia de BOC IgM en líquido cefalorraquídeo puede ser un biomarcador para aquellos pacientes con EMPP más activa e inflamatoria, que pueden beneficiarse de los tratamientos inmunomoduladores³.

□ Nuevas propuestas terapéuticas

Los actuales tratamientos modificadores de la EM han demostrado su eficacia al disminuir tanto el número como la gravedad de los brotes clínicos, así como para controlar la actividad radiológica de la enfermedad. Sin embargo, sus efectos dependen en su mayor parte, de su capacidad para controlar el proceso inflamatorio, dominante en las etapas iniciales de las formas recurrentes. El fenómeno neurodegenerativo que subyace junto al proceso inflamatorio y que predomina en las formas progresivas de la esclerosis múltiple, entretanto sigue sin claras soluciones terapéuticas.

En la Tabla II se resume los ensayos clínicos fase II y fase III en formas progresivas de EM²⁵.

La historia terapéutica de la EMPP es una sucesión de fracasos, tanto cuando se probaron fármacos modificadores de la enfermedad inmunomoduladores (interferones y acetato de glatirámico), como cuando se utilizaron inmunosupresores (azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida).

El ensayo OLYMPUS²⁶ de rituximab tampoco cumplió con su objetivo primario de evitar la progresión de la discapacidad. Recientemente, el estudio INFORMS²⁷ usando fingolimod no logró mostrar beneficio, motivo por el cual se detuvo. Sin embargo, al parecer, hay un pequeño grupo de pacientes, en todos

TABLA II Ensayos clínicos fase II y fase III en formas progresivas de EM²⁵

Ensayos fase III	Intervención	Objetivo primario	Tipo EM
INFORMS	Fingolimod	MSFC (3 meses)	EMPP
NCT01433497	Masitinib	MSFC	EMPP y SP
EXPAND	Siponimod	EDSS (3 meses)	EMSP
ASCEND	Natalizumab	EDSS (6 meses)	EMSP
ORATORIO	Ocrelizumab	EDSS (3 meses)	EMPP
INSPIRE	Dimetilfumarato	EDSS (6 meses)	EMSP
MS-SPI	MD1003 (Biotina)	EDSS, T25FW	EMPP y SP
Ensayos fase II	Intervención	Objetivo primario	Tipo EM
IPPoMS	Idebenona	Atrofia cerebral	EMPP
ARPEGGIO	Laquinimod	Atrofia cerebral	EMPP
EPO-ProgMS	Eritropoietina	MSFC	EMPP y SP
NCT01259388	Carbonato de litio	Atrofia cerebral	EMPP y SP
SPRINT-MS	Ibudilast	Atrofia cerebral	EMPP y SP
NCT01950234	ACTH	T25FW	EMPP y SP
ACTiMUS	Trasplante autólogo de médula ósea	Potenciales evocados multimodales	EMPP y SP
NCT01719159	Rituximab intratecal	Efectos adversos	EMPP y SP

estos estudios, que responden a la medicación: posiblemente aquellos pacientes con más actividad inflamatoria, como se ha descrito anteriormente.

Ocrelizumab

Las células B reciben cada vez más atención como factores que contribuyen a las afecciones mediadas por la inmunidad en la EM. Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal plenamente humanizado que reacciona ante la CD20, una glucoproteína presente en la superficie de las células B. Dos estudios de fase III, el OPERA I y II, han evaluado el uso de ocrelizumab en casos de EM recidivante²⁸. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1 para recibir 600 mg de ocrelizumab por vía intravenosa en las semanas 0 y 2 y cada 24 semanas posteriormente o 44 µg de interferón beta-1a por vía subcutánea tres veces a la semana durante 96 semanas. La tasa anualizada de brotes (TAB) fue el objetivo principal y los pacientes en los grupos de ocrelizumab mostraron una reducción del 46% y el 47% frente al interferón beta-1a en el OPERA I y II, respectivamente. Tanto en la semana 12 como en la semana 24, se produjo una disminución del 43% y del 37% en la progresión confirmada de la discapacidad en el OPERA I y el OPERA II, respectivamente. Los resultados de las RMN también fueron favorables tanto en el OPERA I como en el II. En lo que atañe al interferón beta-1a, las lesiones captantes de gadolinio disminuyeron en un 94% y un 95% respectivamente y las lesiones

nuevas o de mayor tamaño en T2 disminuyeron en un 77% y un 83%. Se observaron reacciones a la infusión en un tercio de los pacientes, especialmente durante la primera infusión. El grupo de interferón mostró más efectos similares a los de la gripe que el grupo de ocrelizumab. Aparte de estos, los acontecimientos adversos fueron similares en los dos grupos.

El estudio ORATORIO asignó aleatoriamente 732 pacientes con EM progresiva primaria. Los pacientes fueron asignados al azar 2:1 a ocrelizumab: 484 pacientes para ocrelizumab y 239 a placebo²⁹.

Los pacientes tenían una edad media de 44 años, aproximadamente la mitad eran hombres, y la media de tiempo desde el diagnóstico fue de 3,3 años. Todos los pacientes recibieron metilprednisolona antes de cada infusión para minimizar los efectos adversos. Los pacientes recibieron un mínimo de cinco dosis durante un total de 120 semanas.

El objetivo principal: la progresión de la discapacidad clínica sostenida (EDSS) durante al menos 12 semanas, se redujo en un 24% en el grupo ocrelizumab ($P = 0,0321$), y a las 24 semanas (un objetivo secundario) se redujo en un 25% ($P = 0,0365$). El volumen de lesiones T2 disminuyó, al igual que la tasa de pérdida de volumen del parénquima cerebral.

Los eventos adversos fueron similares a los de los ensayos OPERA I y II. Este estudio concluyó recientemente a la espera del análisis final de los datos. Para los próximos meses, se prevé la comunicación de los resultados de un análisis más exhaustivo y la

evaluación de los objetivos secundarios Si los resultados siguen siendo positivos con el análisis adicional, el ocrelizumab puede llegar a ser una opción viable para el tratamiento de la esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP).

Biotina

Biotina (MD1003) es una coenzima para la acetil-CoA carboxilasa. La biotina se ha estudiado en la EM, ya que juega un papel clave en la síntesis de la mielina. Un estudio francés evaluó una alta dosis de biotina, 300 mg/día (n = 103), en comparación con el placebo (n = 51) en pacientes con EM progresiva primaria y secundaria³⁰. El objetivo principal, la mejora en la EDSS o del test de 25 pies en el mes 9, que se sostuvo en el mes 12, se cumplió en el 12,6% del grupo de biotina, pero ninguno en el grupo placebo. La media EDSS mejoró 0,03 en el grupo de biotina y empeoró por 0,13 en el grupo placebo. El efecto no fue significativo en aquellos con EMPP, pero fue significativo en el grupo de pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva. Estos resultados tendrán que ser confirmados en un estudio de fase III, con un mayor tamaño muestral.

La identificación de terapias eficaces para el tratamiento de formas progresivas de EM es una prioridad y uno de los mayores desafíos para la comunidad científica mundial dedicada a la enfermedad. En una reciente revisión, se discuten diversas terapias en ensayos fase II y III, incluyendo antioxidantes (idebenona); inhibidores de la tirosinquinasa (masitinib); moduladores del receptor de esfingosina (siponimod); anticuerpos monoclonales (natalizumab, ocrelizumab, rituximab intratecal); la terapia de células madre hematopoyéticas; estatinas y otros agentes neuroprotectores posibles (amilorida, riluzole, fluoxetina, oxcarbazepina); litio; inhibidores de la fosfodiesterasa (ibudilast); terapias a base de hormonas (hormona adrenocorticotrópica y eritropoyetina); vacuna de péptido receptor de células T (NeuroVax); inmunoterapia de células T autólogas (Tcelna); MIS416 (un modificador de la respuesta inmune en micropartículas); antagonistas de la dopamina (domperidona); y los suplementos nutricionales, incluyendo el ácido lipoico, biotina y Sunphenon epigaloca-

tequina-3-galato (extracto de té verde)³¹. En vistas de las iniciativas previstas, los ensayos clínicos en curso, y el mayor esfuerzo de la comunidad científica jamás visto, en el estudio de las formas progresivas de EM, las perspectivas de futuro para el desarrollo de terapias específicas dirigidas a reducir la discapacidad parecen prometedoras.

Sin embargo, Reinhard Hohlfeld³² y sus compañeros, nos recuerdan la importancia de identificar los antígenos diana contra los cuales actúa la inmunidad celular, a través de las células T autorreactivas y la inmunidad humoral, mediante las células B productoras de autoanticuerpos. La identificación de estos antígenos diana es un requisito previo para el diseño de terapias selectivas, más eficaces y con menos efectos adversos.

Conclusiones

La perspectiva general sobre los tipos progresivos de EM está cambiando. Ahora reconocemos que la progresión es un componente intrínseco de esta enfermedad. Los fenotipos examinados – la EMRR, la esclerosis múltiple progresiva secundaria y la EMPP – pueden desglosarse según la actividad y la progresión de la enfermedad.

Los biomarcadores más recientes podrían ser útiles para dar seguimiento a la progresión de la enfermedad, si bien las RMN y los estudios del líquido cefalorraquídeo son, actualmente, las pruebas principales de uso clínico. Son necesarios esfuerzos continuados de investigación en este campo, en el intento de ampliar los conocimientos en fisiopatología y el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas.

Se están desarrollando muchos tratamientos novedosos. El ocrelizumab ha sido el primer fármaco que ha demostrado un beneficio frente a la EMPP. En la actualidad se está llevando a cabo un análisis en profundidad de los resultados preliminares de este estudio. Además se están investigando muchas nuevas estrategias como posibles tratamientos para fomentar la reparación de la mielina y de los axones. Si éstas resultaran satisfactorias, darían paso a una nueva era de tratamientos que incluirían la prevención de nuevos daños y la reparación de deficiencias previas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 2012;8:647-56.
- 2.- Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007;17:210-8.
- 3.- Villar LM, Casanova B, Ouamara N, Comabella M, Jalili F, Leppert D, de Andrés C, et al. Immunoglobulin M oligoclonal bands: biomarker of targetable inflammation in primary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2014;76(2):231-40.

- 4.- Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;358(7):676-88.
- 5.- Bar-Or A, Fawaz L, Fan B, Darlington PJ, Rieger A, Ghorayeb C et al. Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? *Ann Neurol* 2010;67(4):452-61.
- 6.- Piccio L, Naismith RT, Trinkaus K, Klein RS, Parks BJ, Lyons JA, Cross AH. Changes in B- and T-lymphocyte and chemokine levels with rituximab treatment in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2010;67(6):707-14.
- 7.- Aslam M, Kalluri SR, Cepok S, Kraus V, Buck D, Srivastava R, Hemmer B. The antibody response to oligodendrocyte specific protein in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2010;221(1-2):81-6.
- 8.- Chan A, Decard BF, Franke C, Grummel V, Zhou D, Schottstedt V, et al. Serum antibodies to conformational and linear epitopes of myelin oligodendrocyte glycoprotein are not elevated in the preclinical phase of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16(10):1189-92.
- 9.- Srivastava R, Aslam M, Kalluri SR, Schirmer L, Buck D, Tackenberg B, et al. Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367(2):115-23.
- 10.- Sádaba MC, Tzartos J, Paíno C, García-Villanueva M, Alvarez-Cermeño JC, Villar LM, Esiri MM. Axonal and oligodendrocyte-localized IgM and IgG deposits in MS lesions. *J Neuroimmunol* 2015;247(1-2):86-94.
- 11.- Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, Carassiti D, Radotra B, Gentleman SM, Serafini B, Aloisi F, Roncaroli F, Magliozzi R, Reynolds R. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain*. 2011 Sep;134(Pt9):2755-71.
- 12.- Polman CH1, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69(2):292-302.
- 13.- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83(3):278-86.
- 14.- Kolind S, Seddigh A, Combes A, Russell-Schulz B, Tam R, Yogendrakumar V, Deoni S, et al. Brain and cord myelin water imaging: a progressive multiple sclerosis biomarker. *Neuroimage Clin* 2015;9:574-80.
- 15.- Trentini A, Comabella M, Tintoré M, Koel-Simmeling MJ, Killestein J, Roos B, Rovira A, et al. N-acetylaspartate and neurofilaments as biomarkers of axonal damage in patients with progressive forms of multiple sclerosis. *J Neurol* 2014;261(12):2338-43.
- 16.- Kuhle J, Plattner K, Bestwick JP, Lindberg RL, Ramagopalan SV, Norgren N, Nissim A, Malaspina A, Leppert D, Giovannoni G, Kappos L. A comparative study of CSF neurofilament light and heavy chain protein in MS. *Mult Scler* 2013;(12):1597-60.
- 17.- Martinez-Yelamos A, Rovira A, Sanchez-Valle R, Martinez-Yelamos S, Tintore M, Blanco Y, et al. CSF 14-3-3 protein assay and MRI as prognostic markers in patients with a clinically isolated syndrome suggestive of MS. *J Neurol* 2004;251(10):1278-9.
- 18.- Lim ET, Petzold A, Leary SM, Altmann DR, Keir G, Thompson EJ, Miller DH, Thompson AJ, Giovannoni G. Serum S100B in primary progressive multiple sclerosis patients treated with interferon-beta-1a. *J Negat Results Biomed* 2004;3:4.
- 19.- MacMillan EL, Tam R, Zhao Y, Vavasour IM, Li D, Oger J, Freedman MS, Kolind SH, Traboulsee AL. Progressive multiple sclerosis exhibits decreasing glutamate and glutamine over two years. *Mult Scler* 2016;22(1):112-6.
- 20.- Axelsson M1, Malmeström C, Nilsson S, Haghighi S, Rosengren L, Lycke J. Glial fibrillary acidic protein: a potential biomarker for progression in multiple sclerosis. *J Neurol* 2011;258(5):882-8.
- 21.- Avsar T, Korkmaz D, Tütüncü M, Demirci NO, Saip S, Kamasak M, Siva A, Turanlı ET. Protein biomarkers for multiple sclerosis: semi-quantitative analysis of cerebrospinal fluid candidate protein biomarkers in different forms of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18(8):1081-91.
- 22.- Jaworski J, Psujek M, Janczarek M, Szczerbo-Trojanowska M, Bartosik-Psujek H. Total-tau in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis decreases in secondary progressive stage of disease and reflects degree of brain atrophy. *Ups J Med Sci* 2012;117(3):284-92.
- 23.- Tejera-Alhambra M, Casrouge A, de Andrés C, Seyfferth A, Ramos-Medina R, Alonso B, Vega J, Fernández-Paredes L, Albert ML, Sánchez-Ramón S. Plasma biomarkers discriminate clinical forms of multiple sclerosis. *PLoS One* 2015;10(6):e0128952.
- 24.- de Bock L, Fraussen J, Villar LM, Álvarez-Cermeño JC, Van Wijmeersch B, van Pesch V, Stinissen P, Somers V. Anti-SPAG16 antibodies in primary progressive multiple sclerosis are associated with an elevated progression index. *Eur J Neurol* 2015. doi: 10.1111/ene.12925. [Epub ahead of print].
- 25.- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show>. Entradas el 09 de enero del 2016.
- 26.- Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al; OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive

- multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009; 66:460-71.
- 27.- Novartis provides update on fingolimod Phase III trial in primary progressive MS (PPMS). Novartis Media Releases. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-provides-update-fingolimod-phase-iii-trial-primary-progressive-ms-ppms>. Entrada el 10 de noviembre del 2015.
- 28.- Hauser S, Comi G, Hartung HP, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis - results of the interferon-beta-1a-controlled, double-blind, Phase III OPERA I and II studies [ECTRIMS abstract 246]. *Mult Scler J* 2015;23:S190.
- 29.- Montalban X, Hemmer B, Rammohan K, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis - results of the placebo-controlled, double-blind, Phase III ORATORIO study [ECTRIMS abstract 2368]. *Mult Scler J* 2015;23:S228.
- 30.- Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, et al. MD1003 (high doses of biotin) in progressive multiple sclerosis: subgroup analyses of the MS-SPI trial [ECTRIMS abstract 2332]. *Mult Scler J* 2015;23:S233.
- 31.- Shirani A, Okuda DT, Stüve O. Therapeutic Advances and Future Prospects in Progressive Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 2016;13(1):58-69.
- 32.- Reinhard Hohlfeld, Klaus Dornmair, Edgar Meinl, Hartmut Wekerle. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4+ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets. *Lancet Neurol* 2016;15:198-209.