

# Individualización posológica de natalizumab en la esclerosis múltiple remitente recurrente

L. Santulario Verdú<sup>1</sup>, H. Colom Codina<sup>2,3</sup>, S. Martínez Yélamos<sup>4</sup>, L. Bau Vila<sup>4</sup>, E. Matas Marín<sup>4</sup>, L. Romero Pinel<sup>4</sup>, A. Padullés Zamora<sup>1,3</sup>, F. Morandeira Rego<sup>5</sup>, E. Santacana Juncosa<sup>1,3</sup>, N. Padullés Zamora<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). <sup>2</sup>Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultat de Farmacia. Universitat de Barcelona. <sup>3</sup>Programa de Farmacoterapia, Farmacogenética y Tecnología Farmacéutica. Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). <sup>4</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). <sup>5</sup>Servicio de Inmunología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

## RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica y degenerativa más prevalente a nivel mundial, cuya forma más frecuente es la EM remitente recurrente (EMRR). Para el manejo de la EMRR grave se aprobó natalizumab, un anticuerpo monoclonal IgG4 que se une a la integrina  $\alpha 4\beta 1$  de la superficie de los leucocitos, impidiendo que migren al sistema nervioso central. Con la dosis fija intravenosa aprobada, de 300 mg cada 4 semanas, se ha comprobado que más del 90% de los pacientes alcanzan concentraciones séricas preinfusión de NTZ >10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , cuando la eficacia se ha demostrado con unos niveles de 2,5-10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Una concentración plasmática de NTZ de 2,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  asegura una ocupación del 50% de la biofase y demuestra una eficacia terapéutica, mientras que tasas de ocupación del 20-40% se han relacionado con un aumento de la actividad de la enfermedad.

**Palabras clave:** Esclerosis múltiple, natalizumab, farmacocinética.

## ABSTRACT

### Personalised dosage regimes for natalizumab in cases of relapsing-remitting multiple sclerosis

Multiple sclerosis is the most prevalent autoimmune, inflammatory, chronic and degenerative disease worldwide, with relapsing-remitting MS being the most common form of the disease. Natalizumab, an IgG4 monoclonal antibody that binds to the integrin  $\alpha 4\beta 1$  on the surface of leukocytes and thereby prevents them from migrating into the central nervous system, was approved for the management of severe RRMS. At the approved fixed intravenous dose of 300 mg administered every 4 weeks, it has been demonstrated that more than 90% of patients achieve pre-infusion serum concentrations of NTZ >10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , whilst efficacy has been demonstrated at levels of 2.5-10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . A plasma NTZ concentration of 2.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  achieves 50% biophase occupancy and has demonstrated therapeutic efficacy, whilst occupancy rates of between 20 and 40% have been associated with an increase in disease activity.

**Key words:** Multiple sclerosis, natalizumab, pharmacokinetics.

## Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica y degenerativa del sistema

nervioso central (SNC) más frecuente a nivel mundial en adultos. La prevalencia global de la enfermedad en 2020 se ha estimado en 35,9 (intervalo de confianza

**Conflicto de intereses:** La autora primera firmante del manuscrito de referencia, en su nombre declara que respecto a este trabajo existen las siguientes relaciones que podrían ser percibidas como potenciales conflictos de intereses: los autores, pertenecientes a la Unidad de Esclerosis Múltiple del Servicio de Neurología del Hospital Universitari de Bellvitge, han percibido honorarios o pagos al participar en asesorías o colaborar como consultores y en comunicaciones científicas, y/o han recibido apoyo para investigación, financiación para desplazamientos y asistencia a congresos por parte de Biogen Idec, Novartis, TEVA, Merck-Serono, Genzyme, Almirall, Bayer, Celgene y Roche.

### Correspondencia:

L. Santulario Verdú. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).  
**Correo electrónico:** lorena.santulario@bellvitgehospital.cat

[IC] del 95%: 35,87-35,95) por 100.000 habitantes, según la última publicación del Atlas de la EM<sup>1</sup>, que emite la Federación Internacional de Esclerosis Múltiple (FIEM). Al comparar los datos actuales con los previos de 2013, la prevalencia global se ha incrementado en aproximadamente un 30%. Las mujeres tienen el doble de probabilidad de padecer EM que los hombres<sup>2-4</sup>. De hecho, y aunque en la edición del Atlas de la EM de 2020 hayan intervenido más países, se ratifica que dicha proporción ha aumentado hasta 4:1 en algunos casos, y en otros, en los que la relación era paritaria, se ha duplicado<sup>1</sup>.

En la revisión de 2013 de la clasificación fenotípica de la EM, establecida originalmente en 1996 por el Comité Asesor de Ensayos Clínicos en EM de la National Multiple Sclerosis Society (NMSS) estadounidense, se definen dos formas básicas de EM: la EM remitente recurrente (EMRR) y las formas progresivas de EM<sup>5</sup>. La EMRR es la forma más frecuente ya que afecta al 85% de los pacientes diagnosticados de EM. Se caracteriza por presentar brotes intercalados con periodos de remisión. La media de edad de inicio de la EMRR es de 30 años, y en un promedio de 20 años el 50% de los pacientes progresan a la forma secundaria progresiva<sup>6</sup>.

Dado que la neurodegeneración puede afectar a cualquier área del SNC, la sintomatología neurológica es variada<sup>7</sup>. Entre los síntomas primarios se encuentran los siguientes: alteraciones sensoriales (entumecimiento, hormigueo, picor), dificultades motoras (debilidad, espasticidad, pérdida del equilibrio...), problemas visuales (diplopía, visión borrosa, dolor ocular), dificultades cognitivas y emocionales, problemas sexuales, estreñimiento e incontinencia urinaria, y mareos y vértigos. Como síntomas secundarios pueden hallarse el aumento de infecciones urinarias y la inmovilidad, y como síntomas terciarios las complicaciones psicosociales y la depresión.

El diagnóstico se basa en un examen clínico y neurológico, para el cual se emplea la resonancia magnética (RM), que evalúa –según los criterios de McDonald– la presencia de lesiones múltiples y asimétricas localizadas en la sustancia blanca del SNC<sup>8</sup>. Otras técnicas, como la punción lumbar, la obtención de muestras sanguíneas y la realización de potenciales evocados, pueden ser útiles a la hora de establecer el diagnóstico de la enfermedad<sup>7</sup>.

A pesar de que la etiología de la EM no se conoce de manera precisa, los datos actuales apoyan un origen multifactorial, en el que se combinan componentes genéticos y ambientales. La hipótesis familiar se estudia desde la década de 1960, cuando Mackay y Myriantopoulos<sup>9</sup> encontraron que el riesgo de desarrollar EM era 20 veces mayor en familiares de primer grado de un paciente con EM que en la población general. Sadovnick et al., en 1988, corroboraron dichos resultados al demostrar que el riesgo de padecer EM aumenta entre los familiares más cercanos<sup>10</sup>. En los últimos años se ha demostrado que la tasa de concordancia de la enfermedad en los gemelos monocigotos es del 25,3%, frente al 5,4% en los dicigotos y al 2,9% en hermanos no gemelos<sup>11</sup>. Desde la aparición de los estudios GWAS (Genome-Wide Association Studies) a principios de siglo, se han identificado más de 200 polimorfismos que contribuirían a la susceptibilidad de la EM<sup>12</sup>. La asociación con el HLA (*human leukocyte antigen*) es la más influyente, concretamente con el haplotipo DR2 o DR15 (DRB1\*15:01-DQA1\*01:02-DQB1\*06:02), perteneciente a la región de clase II<sup>13,14</sup>. El alelo HLA-DRB1\*15:01 es el que mayor efecto tiene, sobre todo en la población caucásica, con una *odds ratio* (OR) de 3,08<sup>14</sup>. Además, explicaría aproximadamente un 10,5% de la variabilidad genética, mientras que el resto de las asociaciones DR2 no supondrían más del 2% de la variabilidad<sup>15,16</sup>.

Respecto a la influencia ambiental, diferentes estudios han demostrado un gradiente latitudinal en la prevalencia de la EM<sup>1,17-20</sup>, siendo más frecuente a mayor latitud, lo que estaría en estrecha concordancia con otros factores ambientales de riesgo, como el déficit de vitamina D y la falta de exposición solar. La síntesis de vitamina D<sub>3</sub> está mediada por la radiación ultravioleta, y en las regiones con menor exposición solar esta síntesis se ve mermada. La vitamina D, además de mediar la homeostasis del calcio, también está implicada en algunas funciones del sistema inmunitario y en el desarrollo del SNC. Se ha observado que los pacientes con mayor exposición a la luz solar tienen una incidencia menor de EM<sup>16</sup>. Además, se ha demostrado que la vitamina D interacciona específicamente con el HLA-DRB1\*15:01, influyendo en su expresión<sup>21</sup>. El tabaco, la obesidad y algunas infecciones

víricas, como las causadas por el virus de Epstein-Barr (VEB) o el virus del herpes simple, también se han considerado factores de riesgo ambiental para la aparición de EM<sup>18,22,23</sup>.

Se postula que la desmielinización de los axones neuronales de la materia blanca del SNC se produciría a partir de un proceso inflamatorio, secundario a la activación aberrante de células T<sup>24</sup>.

La principal función de las HLA de clase II en las células presentadoras de antígenos (APC) es presentar los péptidos antigénicos a los linfocitos T CD4+, los cuales intervendrían en el desarrollo de la EM<sup>25,26</sup>. En la EM se cree que los HLA presentan autoantígenos, como la proteína básica de mielina, lo que provoca una activación de los linfocitos T CD4+ y una respuesta inflamatoria. Esta situación también podría ocurrir por mimetismo molecular, con péptidos procedentes de virus o bacterias, como en el caso de la infección por el VEB<sup>26</sup>. Con esta autoactivación, los linfocitos T CD4+ liberan citoquinas que promueven la aparición de cambios transcripcionales, lo que provoca un aumento de la expresión y un cambio en la conformación de sus moléculas de superficie, como la integrina  $\alpha 4\beta 1$ , también conocida como VLA-4 o CD49d<sup>27,28</sup>. Ésta se une a proteínas de superficie de las células del endotelio vascular, como la molécula de adhesión a células vasculares (VCAM-1), lo cual favorece que el linfocito ruede lentamente sobre la pared del endotelio y se exponga a las quimiocinas. Todo ello facilita la extrusión del linfocito y su paso a través de la barrera hematoencefálica (BHE) para llegar al SNC<sup>29,30</sup>. Allí, los linfocitos T CD4+ se reactivan al interactuar de nuevo con las APC<sup>28</sup>, liberando citoquinas, como el interferón gamma y la interleucina 17, que atraen y activan de forma aberrante a macrófagos, microglía, astrocitos y linfocitos B<sup>31,32</sup>, favoreciendo así la inflamación y la neurodegeneración. Además, en los axones normales recubiertos con la vaina de mielina, los potenciales de acción se propagan a través de canales de sodio ( $\text{Na}^+$ ), catión que accede al interior del axón a través del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ . El exceso de  $\text{Na}^+$  en el interior axonal se regula gracias a las  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa, que intercambian  $\text{Na}^+$  por  $\text{K}^+$  a expensas del ATP producido por las mitocondrias neuronales. Sin embargo, los axones desmielinizados entran en un estado de hi-

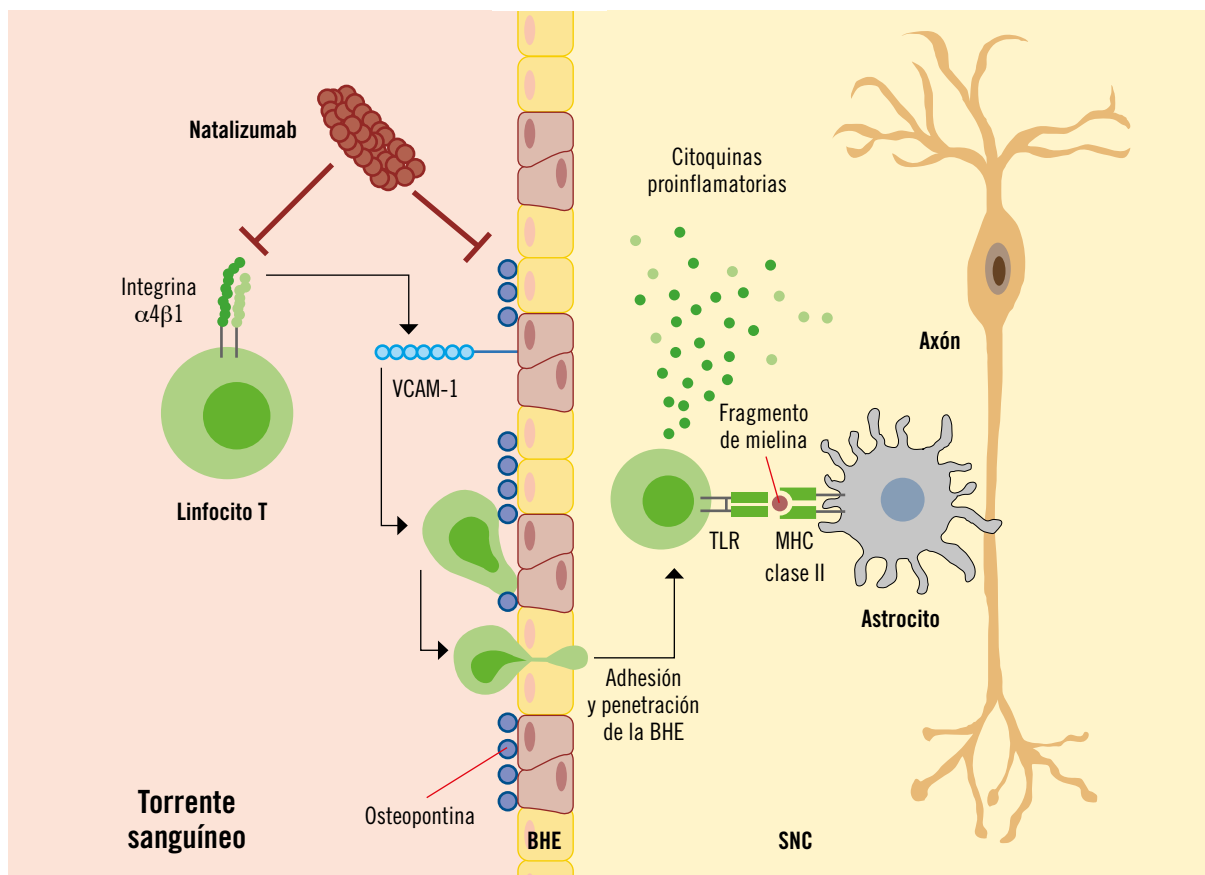
poxia virtual en el que la demanda energética es superior al aporte. Cuando se destruye la vaina de mielina, los canales de  $\text{Na}^+$  se distribuyen ampliamente por el axón, permitiendo una entrada masiva de  $\text{Na}^+$ . Además, en este escenario hay una excesiva producción de monóxido de nitrógeno que altera los canales iónicos e inhibe la respiración mitocondrial, por lo que no se producirá ATP suficiente y el  $\text{Na}^+$  no será expulsado del axón. Este aumento de  $\text{Na}^+$  provoca una reducción del intercambio  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  de forma que las concentraciones axonales de  $\text{Ca}^{2+}$  también aumentan, lo que induce la activación de enzimas proteolíticas que destruyen el axón<sup>33</sup>.

### Natalizumab en el manejo de la EMRR

Para el manejo de la EMRR, las terapias de alta eficacia, sobre todo los anticuerpos monoclonales (*monoclonal antibody* [mAb]), se han utilizado tradicionalmente cuando el tratamiento de primera línea fracasaba. No obstante, recientemente se ha observado que un inicio temprano (antes de los 2 años de la aparición de la enfermedad) se asocia con una menor discapacidad a los 6-10 años<sup>34</sup>. Entre estos fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) se encuentra natalizumab (NTZ), primer mAb aprobado para el manejo de la EMRR, que reduce la frecuencia y la gravedad de los brotes, disminuye las lesiones del SNC y retrasa la progresión de la enfermedad.

NTZ es un mAb IgG4 que se une de manera selectiva a la subunidad  $\alpha 1$  de VLA-4, presente en la superficie de los linfocitos T. De esta manera, se inhibe la interacción entre VLA-4 y VCAM-1, impidiendo así la migración de linfocitos a través de la BHE. Además, se ha demostrado que NTZ puede evitar también la unión de los leucocitos con la osteopontina y la fibronectina presente en el endotelio vascular<sup>27,29,30</sup>, tal como se ilustra en la figura 1.

NTZ ha demostrado una gran eficacia en los ensayos en fases II<sup>35</sup> y III<sup>36,37</sup>, tanto a nivel clínico (recaídas, discapacidad) como de imagen (lesiones T2 y lesiones Gd+). El análisis intermedio de los resultados de los ensayos pivotaes AFFIRM<sup>36</sup> y SENTINEL<sup>37</sup>, al año de haberlos iniciado, fue tan prometedor (al reducir de manera significativa la tasa anual de recaídas y el número de nuevas lesiones T2 o lesiones Gd+), que en 2004 la



**Figura 1.** Mecanismo de acción de natalizumab (creado con BioRender.com). BHE: barrera hematoencefálica; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; SNC: sistema nervioso central; TLR: receptor de tipo Toll; VCAM-1: molécula de adhesión a células vasculares

Food and Drug Administration (FDA) aprobó de manera acelerada su uso en la EMRR. Sin embargo, 2 casos del SENTINEL sufrieron leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), lo que supuso su retirada del mercado. En 2006, tras evaluar el beneficio-riesgo de NTZ, la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos decidieron autorizarlo de nuevo, marcándolo con el triángulo negro de seguimiento adicional y obligando a comunicar su uso en el programa de distribución restringida TOUCH®, creado para monitorizar los efectos adversos de los pacientes tratados con este mAb<sup>30</sup>.

Por lo que respecta a la actividad de la enfermedad, el objetivo terapéutico es alcanzar el estado NEDA (*no evidence of disease activity*), que representa el estándar más estricto de eficacia terapéutica y sugiere una remisión completa de la enfermedad<sup>38</sup>. Dicho estado se alcanza cuando no hay actividad clínica (ausencia

de brotes y de progresión de la discapacidad medida con la escala EDSS) ni radiológica (sin lesiones Gd+ o lesiones activas en T2). En un análisis *post hoc* del estudio AFFIRM, los pacientes tratados con NTZ eran significativamente más propensos a lograr el estado NEDA que los tratados con placebo<sup>39</sup>.

El mayor problema de seguridad que comporta la terapia con NTZ, como ya se ha comentado, es el riesgo de aparición de LMP, que es una alteración desmielinizante causada por la infección oportunista del virus John Cunningham (VJC). Aparece en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo con una función deteriorada de los linfocitos T CD4+. Periódicamente, el laboratorio titular de la autorización de comercialización de NTZ evalúa la incidencia de casos de LMP en pacientes tratados con NTZ. La estimación más reciente, de diciembre de 2017, alcanzó los 4,19 casos por 1.000 pacientes

(IC del 95%: 3,89-4,49)<sup>40,41</sup>. Existen tres factores condicionantes del riesgo de aparición de LMP asociada a NTZ: el uso de inmunosupresores previo al tratamiento con NTZ, la duración de la terapia y la presencia de anticuerpos contra el VJC en plasma<sup>42</sup>. De hecho, desde 2014 se emplea el nivel de respuesta de los anticuerpos anti-VJC (índice) como herramienta para evaluar el riesgo de desarrollar LMP. Se considera que los pacientes que presentan anticuerpos anti-VJC positivos, han sido tratados con NTZ durante más de 2 años y han recibido tratamiento inmunosupresor previo, o aquellos que no habiendo recibido inmunosupresores tienen un índice de anticuerpos anti-VJC >1,5, presentan un mayor riesgo de desarrollar LMP<sup>43,44</sup>.

### Farmacocinética de natalizumab

Los estudios pivotaes de NTZ<sup>36,37</sup> fijaron la dosis intravenosa del fármaco en 300 mg cada 4 semanas, tras los resultados obtenidos de los ensayos en fases I y II. Una única dosis de NTZ produce en el 90% de los pacientes la máxima capacidad de saturación de VLA-4, definida como >80% de ocupación<sup>35,36,45-47</sup>, y la posología aprobada asegura que los niveles plasmáticos de NTZ sean detectables a los 6 meses de haber interrumpido o finalizado el tratamiento<sup>45,48</sup>. La ocupación y la expresión de VLA-4 sobre la superficie leucocitaria<sup>45,49</sup> se correlacionan con las concentraciones plasmáticas de NTZ. A pesar de la gran variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas predosis ( $C_{\min}$ ) de NTZ, más del 90% de los pacientes<sup>50</sup> alcanzan una  $C_{\min}$  por encima de 10 µg/mL<sup>28,45,50,51</sup>. De hecho, la  $C_{\min}$  media está entre 25 y 35 µg/mL, lo que implicaría que la mayoría de los pacientes reciben la siguiente dosis de NTZ cuando sus  $C_{\min}$  siguen siendo elevadas. Por consiguiente, se podría plantear que estos pacientes podrían beneficiarse de un ajuste posológico, ya sea reduciendo la dosis o aumentando el intervalo de administración.

La ocupación de VLA-4 se relaciona de manera inversamente proporcional con la actividad de la enfermedad (es decir, que conforme se desaturan las VLA-4, la actividad de la EM reaparece), lo cual es evidente con una tasa de ocupación del receptor del 20-40%<sup>47,48,52,53</sup>, hecho que se produce con  $C_{\min}$  de NTZ inferiores a 1-2,5 µg/mL<sup>46,54</sup>.

Al igual que ocurre bajo la exposición a otros mAb, NTZ también induce la formación de anticuerpos anti-NTZ (ATN)<sup>36,37</sup> que actúan contra el dominio  $\alpha$ -4, evitando así que NTZ se pueda unir. La incidencia de aparición de ATN está en torno al 6%<sup>55</sup>. Los ATN fomentan el aclaramiento de NTZ y evitan su unión a VLA-4, mermando así su eficacia.

En consecuencia, conocer la relación farmacocinética-farmacodinámica (PK-PD) e identificar las covariables que influyen en ella podría ayudar a relacionar la exposición de NTZ con la eficacia y la seguridad, y mediante el uso de un modelo cuantitativo se podría explorar la posible optimización de la dosis. En este sentido, Muralidharan et al.<sup>54</sup> condujeron en 2017 un análisis PK-PD poblacional para caracterizar la PK de NTZ, describir su PK-PD y cuantificar en qué grado las distintas covariables influían en la ocupación de  $\alpha$ -4. Para ello elaboraron un modelo PK-PD poblacional bicompartimental, con una eliminación que combinaba el primer orden y el orden de cinética saturable de Michaelis-Menten. De todas las variables analizadas (edad, peso, sexo, raza y ATN), solo el peso influía de manera significativa y directamente proporcional en el aclaramiento y el volumen de distribución del fármaco. El peso corporal también influyó en la variabilidad interindividual de la exposición a NTZ, al igual que han comunicado otros grupos de investigación<sup>51,56,57</sup>. Sin embargo, se cree que esta variabilidad podría explicarse también por otros factores que aún no han sido estudiados.

Una propuesta para reducir el riesgo de aparición de LMP es aumentar el intervalo de dosificación de NTZ de 4 a 5-8 semanas (opción EID [*extended interval dosing*]). La extensión de la frecuencia de dosificación también se ha planteado como opción para individualizar la posología de los pacientes asesorados por factores PK y PD. Puñet-Ortiz et al.<sup>53</sup> monitorizaron la expresión y la ocupación de VLA-4 en función de la pauta estándar (SID) o una pauta EID. Con la opción EID, la expresión y la ocupación de VLA-4 se redujeron, aunque los resultados clínicos en cuanto a eficacia no solo no empeoraron, sino que además parecieron mejorar. Foley et al.<sup>51</sup> corroboraron dichos resultados en su estudio de 2019, en el que evaluaban parámetros PK-PD de NTZ para una pauta SID y una EID. Obser-

varon que la extensión de la dosis en comparación con SID reducía la  $C_{\min}$  de NTZ (media de 18,2 frente a 35,7  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente;  $p < 0,001$ ), así como la saturación de VLA-4, pero la expresión del receptor aumentaba. El hecho de que existan más VLA-4 abiertos puede inducir un mayor tráfico de linfocitos T CD4+ al interior del SNC, regulando así la inmunidad frente al VJC y disminuyendo el riesgo de LMP. Tres estudios han mostrado una eficacia comparable entre las opciones EID y SID<sup>58-60</sup>. Recientemente, se han publicado los resultados de un estudio multicéntrico<sup>61</sup> en el que se monitorizaban los niveles séricos de NTZ de 61 pacientes, y aquellos con una  $C_{\min} \geq 15 \mu\text{g/mL}$  eran desintensificados a un régimen EID con el objetivo de mantener una  $C_{\min}$  de 10  $\mu\text{g/mL}$ . El 85% de los pacientes cambiaron a una pauta EID (cada 5-7 semanas) manteniendo el estado NEDA. Cabe destacar que hasta dos tercios de los pacientes tratados con NTZ describieron un aumento de los síntomas al final de la dosis (conocido como efecto *wearing-off*)<sup>62</sup>; sin embargo, este fenómeno no se correlaciona con las concentraciones séricas de NTZ ni con la ocupación de VLA-4, y es más frecuente con regímenes SID que EID<sup>63</sup>. Ryerson et al.<sup>64</sup> también mostraron que el régimen EID ( $\leq 10$  dosis/año o bien  $\leq 15$  infusiones en 18 meses) se asoció de manera significativa a un menor riesgo de desarrollar LMP. Actualmente se están llevando a cabo 2 ensayos clínicos, el estudio NEXT-MS (NCT03689972) y el estudio NOVA (NCT04580381), en los que se evalúa la efectividad de una pauta EID para la terapia con NTZ.

## Conclusiones

De los diferentes estudios publicados y en curso, se concluye que las  $C_{\min}$  medias de los pacientes tratados con NTZ están muy por encima de la concentración objetivo. La elección de intervalos extendidos de dosis se está empleando como alternativa a la pauta estándar de 300 mg cada 4 semanas, no solo con la intención de minimizar el riesgo de aparición de LMP sino también con la idea de conseguir una medicina de precisión, de forma que, siendo asesorados por los niveles plasmáticos suficientes de fármaco y biomarcadores, se pueda individualizar la frecuencia de administración de NTZ asegurando la eficacia terapéutica. ■

## Bibliografía

- Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler J*. 2020; 26(14): 1.816-1.821.
- Trojano M, Lucchese G, Graziano G, Taylor BV, Simpson S Jr, Lepore V, et al. Geographical variations in sex ratio trends over time in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012; 7(10): e48078.
- Harbo HF, Gold R, Tintora M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013; 6(4): 237-248.
- Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019; 18(3): 269-285.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*. 2014; 83(3): 278-286.
- McKay KA, Kwan V, Jahanfar S, Duggan T, Tkachuk S, Tremlett H. Factors associated with onset, relapses or progression in multiple sclerosis: a systematic review. *Neurotoxicology*. 2017; 61: 189-212.
- Ghasemi N, Razavi Sh, Nikzad E. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell J*. 2017; 19(1): 1-10.
- Ntranos A, Lublin F. Diagnostic criteria, classification and treatment goals in multiple sclerosis: the chronicles of time and space. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016; 16(10).
- Mackay RP, Myrianthopoulos NC. Multiple sclerosis in twins and their relatives. *Arch Neurol*. 1966; 15(5): 449-462.
- Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH. Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *Am J Med Genet*. 1988; 29(3): 533-541.
- Willer CJ, Dymant DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC; Canadian Collaborative Study Group. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100(22): 12.877-12.882.
- De Silvestri A, Capittini C, Mallucci G, Bergamaschi R, Rebuffi C, Pasi A, et al. The involvement of HLA class II alleles in multiple sclerosis: a systematic review with meta-analysis. *Dis Markers*. 2019 [DOI: 10.1155/2019/1409069].
- Ramagopalan SV, Knight JC, Ebers GC. Multiple sclerosis and the major histocompatibility complex. *Curr Opin Neurol*. 2009; 22(3): 219-225.
- Schmidt H, Williamson D, Ashley-Koch A. HLA-DR15 haplotype and multiple sclerosis: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2007; 165(10): 1.097-1.109.
- Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015; 64: 13-25.
- Oksenberg JR, Baranzini SE, Sawcer S, Hauser SL. The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. *Nat Rev Genet*. 2008; 9(7): 516-526.
- Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014; 83(11): 1.022-1.024.
- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018; 378(2): 169-180.
- Pérez-Carmona N, Giménez-Martínez J, Borrego-Honrubia C, Sempere AP. Multiple sclerosis prevalence and incidence in San Vicente del Raspeig, Spain. *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 33: 78-81.

20. Simpson S, Wang W, Otahal P, Blizzard L, Van der Mei IAF, Taylor BV. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019; 90(11): 1.193-1.200.
21. Handunnetthi L, Ramagopalan SV, Ebers GC. Multiple sclerosis, vitamin D, and HLA-DRB1\*15. *Neurology*. 2010; 74(23): 1.905-1.910.
22. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis: a review. *Eur J Neurol*. 2019; 26(1): 27-40.
23. Cavallo S. Immune-mediated genesis of multiple sclerosis. *J Translational Autoimmunity*. 2020; 3: 100039.
24. Lassmann H. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2013; 333(1-2): 1-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2013.05.010>
25. Baranzini SE, Hauser SL. Large-scale gene-expression studies and the challenge of multiple sclerosis. *Genome Biol*. 2002; 3(10): 1-5.
26. Geginat J, Paroni M, Pagani M, Galimberti D, De Francesco R, Scarpini E, et al. The enigmatic role of viruses in multiple sclerosis: molecular mimicry or disturbed immune surveillance? *Trends Immunol*. 2017; 38(7): 498-512.
27. Rudick RA, Sandrock A. Natalizumab:  $\alpha$ 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert Rev Neurother*. 2004; 4(4): 571-580.
28. Stüve O, Bennett JL. Pharmacological properties, toxicology and scientific rationale for the use of natalizumab (Tysabri®) in inflammatory diseases. *CNS Drug Rev*. 2007; 13(1): 79-95.
29. Engelhardt B, Kappos L. Natalizumab: targeting  $\alpha$ 4-integrins in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis*. 2007; 5(1): 16-22.
30. Yaldizli O, Putzki N. Natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009; 2(2): 115-128.
31. Linker RA, Kieseier BC, Gold R. Identification and development of new therapeutics for multiple sclerosis. *Trends Pharmacol Sci*. 2008; 29(11): 558-565.
32. Cuevas-García C. Multiple sclerosis: current immunological aspects. *Rev Alerg Mex*. 2017; 64(1): 76-86.
33. Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2009; 8(3): 280-291.
34. He A, Merkel B, Brown JW, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020; 19(4): 307-316.
35. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GPA, Libonati MA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2003; 348(1): 15-23.
36. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354(9): 899-910.
37. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354(9): 911-923.
38. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*. 2015; 72(2): 152-158.
39. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Chitnis T, Weiner HL. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the natalizumab safety and efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009; 8(3): 254-260.
40. Planas R, Martin R, Sospedra M. Long-term safety and efficacy of natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: impact on quality of life. *Patient Relat Outcome Meas*. 2014; 5: 25-33.
41. Kartau M, Sipilä JOT, Auvinen E, Palomäki M, Verkoniemi-Ahola A. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current insights. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2019; 9: 109-121.
42. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012; 366(20): 1.870-1.880.
43. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, Richman S, Pace A, Lee S, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2014; 76(6): 802-812.
44. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. Natalizumab (TYSABRI®): actualización de las medidas para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Biogen Int. Marzo de 2016.
45. Plavina T, Muralidharan KK, Kuesters G, Mikol D, Evans K, Subramanyam M, et al. Reversibility of the effects of natalizumab on peripheral immune cell dynamics in MS patients. *Neurology*. 2017; 89(15): 1.584-1.593.
46. Khatri BO, Man S, Giovannoni G, Koo AP, Lee JC, Tucky B, et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology*. 2009; 72(5): 402-409.
47. Svenningsson A, Sundstrom P, Salzer J, Vagberg M. MS disease activity in restore: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology*. 2014; 83(22): 2.099-2.100.
48. Derfuss T, Kovarik JM, Kappos L, Savelieva M, Chhabra R, Thakur A, et al.  $\alpha$ 4-integrin receptor desaturation and disease activity return after natalizumab cessation. *Neuro Immunol Neuroinflamm*. 2017; 4(5): e388.
49. Sehr T, Proschmann U, Thomas K, Marggraf M, Straube E, Reichmann H, et al. New insights into the pharmacokinetics and pharmacodynamics of natalizumab treatment for patients with multiple sclerosis, obtained from clinical and in vitro studies. *J Neuroinflammation*. 2016; 13(1): 164.
50. Van Kempen ZLE, Leurs CE, Witte BI, De Vries A, Wattjes MP, Rispens T, et al. The majority of natalizumab-treated MS patients have high natalizumab concentrations at time of re-dosing. *Multiple Sclerosis J*. 2018; 24(6): 805-810.
51. Foley JF, Goelz S, Hoyt T, Christensen A, Metzger RR. Evaluation of natalizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics with standard and extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 31: 65-71.
52. Kappos L, Radue EW, Comi G, Montalban X, Butzkueven H, Wiendl H, et al. Switching from natalizumab to fingolimod: a randomized, placebo-controlled study in RRMS. *Neurology*. 2015; 85(1): 29-39.
53. Puñet-Ortiz J, Hervás-García JV, Teniente-Serra A, Cano-Organza A, Mansilla MJ, Quirant-Sánchez B, et al. Monitoring CD49d receptor occupancy: a method to optimize and personalize natalizumab therapy in multiple sclerosis patients. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018; 94(2): 327-333.
54. Muralidharan KK, Kuesters G, Plavina T, Subramanyam M, Mikol DD, Gopal S, et al. Population pharmacokinetics and target engagement of natalizumab in patients with multiple sclerosis. *J Clin Pharmacol*. 2017; 57(8): 1.017-1.030.

55. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies. Results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology*. 2007; 69: 1.391-1.403.
56. Tanaka M, Kinoshita M, Foley JF, Tanaka K, Kira J, Carroll WM. Body weight-based natalizumab treatment in adult patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2015; 262(3): 781-782.
57. Loonstra FC, Verberk IMW, Wijburg MT, Wattjes MP, Teunissen CE, Van Oosten BW, et al. Serum neurofilaments as candidate biomarkers of natalizumab associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2019; 86(2): 322-324.
58. Bompreszi R, Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014; 7(5): 227-231.
59. Ryerson LZ, Frohman TC, Foley J, Kister I, Weinstock-Guttman B, Tornatore C, et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87(8): 885-889.
60. Yamout BI, Sahraian MA, Ayoubi N EI, Tamim H, Nicolas J, Khoury SJ, et al. Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord*. 2018; 24: 113-116.
61. Van Kempen ZLE, Hoogervorst ELJ, Wattjes MP, Kalkers NF, Mostert JP, Lissenberg-Witte BI, et al. Personalized extended interval dosing of natalizumab in MS: a prospective multicenter trial. *Neurology*. 2020; 95(6): e745-754.
62. Ratchford JN, Brock-Simmons R, Augsburg A, Steele SU, Mohn K, Rhone M, et al. Multiple sclerosis symptom recrudescence at the end of the natalizumab dosing cycle. *Int J MS Care*. 2014; 16(2): 92-98.
63. Van Kempen ZLE, Doesburg D, Dekker I, Lissenberg-Witte BI, De Vries A, Claessen IA, et al. The natalizumab wearing-off effect: end of natalizumab cycle, recurrence of MS symptoms. *Neurology*. 2019; 93(17): e1.579-1.586.
64. Ryerson LZ, Foley J, Chang I, Kister I, Cutter G, Metzger RR, et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology*. 2019; 93(15): e1.452-1.462.