

Consenso Mexicano para la Esclerosis Múltiple. Guía diagnóstica y terapéutica

Cuevas Carlos,^{1*} Velázquez Quintana Merced,^{2*} Núñez Lilia,^{3*}
Skromne Eli,⁴ Árcega Raúl,^{5*} Barroso Noé,⁶ Cabañas Alberto,⁷
Colorado Héctor,⁸ Dávila Guillermo,⁹ De la Maza Manuel,^{10*} Duriez Eduardo,^{11*}
García Felipe,¹² González Víctor,¹³ Juárez Rafael,¹⁴ Laventman-Grinberg Jaime,¹⁵
Lifshitz Alberto,¹⁶ Lozano Elizondo David,¹⁷ Lozano Juan,^{18*}
Pérez Zuno José Alberto,^{19*} Rodríguez Mireya,^{20*} Rojas Flores Ignacio²¹

RESUMEN

Introducción: La esclerosis múltiple representa un reto diagnóstico y terapéutico en los países en desarrollo, porque el retraso del tratamiento se relaciona con discapacidad y el costo de los fármacos aprobados tiene gran impacto económico. Este consenso mexicano se realizó con el fin de analizar los procedimientos y recursos necesarios para la atención integral de la enfermedad. **Material y método:** Reunión de consenso realizada con 21 médicos provenientes de siete estados del país, con especialidades en neurología, neuropediatría, neuroepidemiología y neurooftalmología, así como de las áreas administrativas y de enseñanza. Estuvieron representadas las principales instituciones de seguridad social, estatal y privada. **Resultados:** Se analizan los procedimientos diagnósticos y terapéuticos necesarios de acuerdo a la evidencia científica, se comenta su disponibilidad en el país y se elaboran guías y algoritmos para su aplicación. **Discusión:** Es recomendable que las instituciones de salud dispongan de todos los medicamentos aprobados para que el médico elija el adecuado para las condiciones del paciente. La autorización para venta o uso institucional de interferones "genéricos" o biosimilares es motivo de preocupación para los neurólogos mexicanos, ya que algunas agencias reguladoras internacionales como FDA y EMEA no han aprobado estos productos porque no disponen de evidencia sobre su eficacia y seguridad ni representan ninguna ventaja económica. Las presentes guías constituyen la propuesta médica para la redacción de una Norma Oficial Mexicana para el manejo terapéutico de la esclerosis múltiple.

Palabras clave: agentes modificadores de la enfermedad, consenso, enfermedades desmielinizantes, esclerosis múltiple, inmunoterapia.

Rev Mex Neuroci 2007; 8(2): 155-162

Mexican consensus for Multiple Sclerosis. Diagnostic and therapeutic guide

ABSTRACT

Introduction: Multiple Sclerosis represents a diagnostic and therapeutic challenge in developing countries since treatment delay is associated to disability while the costs of the approved pharmacological agents have a great economic impact. This Mexican consensus was developed with the aim to analyse the necessary procedures and requirements for the comprehensive care of the disease. **Material and methods:** A meeting consensus was carried out with the attendance of 21 physicians from seven states of the country, specialists in neurology, neuropediatrics, neuroepidemiology and neuroophthalmology, as well as professionals in areas of administration and teaching. The principal health institutions, both public and private, were represented. **Results:** The necessary diagnostic and therapeutic procedures were analysed according to scientific evidence; commentaries on availability in the country and guidelines and algorithms for their application were elaborated. **Discussion:** It is recommended that health institutions provide all the approved medications to allow physicians to choose the adequate treatment, according to the patient's condition. Authorization of "generic" interferons (biosimilars) for sale or institutional use is a matter of concern for Mexican neurologists, since regulatory agencies with international impact (i.e. FDA, EMEA) have not approved these products because there is not evidence on their efficacy and safety, neither represent any economic advantage. The present guidelines constitute a medical proposal to develop Official Mexican Norms for the therapeutic management of multiple sclerosis.

Key words: Disease modifying drugs, consensus, demyelinating disease, multiple sclerosis, immunotherapy.

Rev Mex Neuroci 2007; 8(2): 155-162

* Autores que pertenecen a la Asociación Médica Mexicana para el Estudio de la Esclerosis Múltiple (AMMEM).

1. Neurólogo, Hospital Gabriel Mancera, IMSS, México, DF.
2. Neuróloga, Unidad de Investigación en Salud de Chihuahua.
3. Jefe del Servicio de Neurología, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.
4. Neurólogo, Instituto de Neurociencias Hospital Ángeles Interlomas, México, DF.
5. Neurólogo, IMSS e ISSSTE, Puebla, Pue.
6. Neurólogo, Médica Sur, México, DF.
7. Neurólogo, Mérida, Yuc.
8. Neurólogo, ISSSTE, Veracruz, Ver.
9. Neuropediatra, Servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría, México DF.
10. Jefe de Neurología, Hospital San José, Monterrey, NL.
11. Neurólogo, Clínica 25 IMSS, Monterrey, NL.
12. Neuroepidemiólogo, Facultad de Medicina UNAM, México DF.

13. Neurólogo, Centro Médico ISSSEMyM, Toluca, Mex.
14. Neurólogo, IMSS, León, Gto.
15. Neurólogo, Instituto de Neurociencias. Hospital Ángeles Interlomas, México, DF.
16. Subdirector de Enseñanza, IMSS, México DF.
17. Jefe del Servicio de Neuro-Oftalmología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México, DF.
18. Secretario de la Academia Mexicana de Neurología, Guadalajara, Jal.
19. Neurólogo, Clínica 25 IMSS, Monterrey, NL.
20. Neuróloga, CMN La Raza IMSS, México, DF.
21. Neurólogo. IMSS, Morelia, Mich.

Correspondencia:
Carlos Cuevas García
Océano 83, Jardines del Pedregal, Delegación Álvaro Obregón,
CP 01900, México D.F.
Correo electrónico: cacu61152@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El concepto de que la Esclerosis Múltiple (EM) representa un reto diagnóstico y terapéutico tiene especial aplicación en los países en desarrollo. La reciente evidencia de que esta patología no se limita a dañar la mielina, sino que puede involucrar al axón desde etapas tempranas produciendo disfunción irreversible,¹ avala la importancia del diagnóstico oportuno, pues el retraso en el inicio del tratamiento se relaciona con mayor carga de enfermedad detectada en la imagen de resonancia magnética (IRM) y con mayor discapacidad clínica.²

Por otra parte, los fármacos inmunomoduladores constituyen el principal avance terapéutico de la EM en los últimos quince años.³ Estos agentes, que utilizan diferentes mecanismos para modificar la historia natural de la enfermedad, también representan un enorme impacto en la economía del enfermo, su familia y las instituciones de salud del país.⁴

Con el fin de afrontar el reto del diagnóstico oportuno y buscar la optimización de los recursos terapéuticos disponibles, la Asociación Médica Mexicana para el Estudio de la Esclerosis Múltiple (AMMEEM) organizó una reunión médica que tuvo como objetivo analizar los procedimientos y recursos necesarios para la atención integral de la enfermedad, a fin de crear guías y algoritmos que puedan ser útiles para toda la comunidad médica de nuestro país, y sienten las bases técnicas para la elaboración de una Norma Oficial al respecto. En este artículo presentamos las conclusiones de dicha reunión.

MATERIAL Y MÉTODO

Organización

Para desarrollar este trabajo, la AMMEEM convocó a 39 médicos con amplia experiencia en la atención de enfermos con EM. La reunión de 20 horas se realizó en Ixtapa, Gro., del 8 al 12 de junio de 2006. La agenda de trabajo y el material propuesto se entregaron al confirmar la asistencia, más de 30 días previos al evento.

La logística académica estuvo a cargo de un equipo profesional en la conducción y documentación de un consenso. El aula de trabajo contaba con equipo audiovisual, videofilmación y búsqueda en línea. Toda la discusión fue filmada y monitoreada por personal técnico.

Técnica

Los temas se abordaron en siete jornadas destinadas a analizar epidemiología, diagnóstico, fármacos inmunomoduladores, criterios de tratamiento y fármaco-economía.

La revisión de los temas de epidemiología, diagnóstico y fármaco-economía, comenzó con una breve introducción. Enseguida, el grupo se dividió en equipos de cuatro a cinco integrantes, quienes trabajaron en la revisión y discusión del material propuesto, contando con el servicio de hemeroteca en línea para la búsqueda, solicitud y revisión de nuevo material. Finalmente, se presentaron las conclusiones de cada equipo y se discutieron en forma abierta durante un tiempo establecido.

Para analizar los criterios de tratamiento y fármacos inmunomoduladores, el grupo se dividió en nuevos equipos, cada uno encargado de elaborar un algoritmo sobre un aspecto específico de la atención de la enfermedad. Después del tiempo asignado, cada algoritmo se discutió a grupo abierto.

Se consideró consenso cuando se logró el acuerdo de todos los participantes dentro del tiempo asignado a la discusión. Los temas sobre los cuales no hubo acuerdo se excluyeron de las guías elaboradas, pero se mencionan en este artículo.

Al final de la reunión, se nombró un grupo de cuatro personas encargadas de la revisión del reporte final.

RESULTADOS

A la reunión asistieron 21 médicos provenientes de siete estados del país (Figura 1). Las personas convocadas que no asistieron eran neurólogos de otros estados cuyas instituciones estuvieron representadas. El grupo estaba integrado por 15 neurólogos, un neuropediatra, un neuroepidemiólogo, un neurooftalmólogo, dos jefes de Servicio de Neurología de hospitales de tercer nivel del Sistema Nacional de Salud y un subdirector nacional de Enseñanza.

Los participantes provenían de tres instituciones del sistema de seguridad social nacional, cuatro hospitales privados y una institución del sistema de seguridad social estatal.

Epidemiología

La EM es la principal causa de discapacidad de origen neurológico en adultos jóvenes. Esta enfermedad inflamatoria y degenerativa del sistema nervioso central que parece estar condicionada por una alteración en el sistema inmunológico, afecta a 2.5 millones de personas en el mundo. En México se estima que entre 11 y 20 de cada 100,000 habitantes sufren EM,^{5,6} por lo que existen más de 20,000 personas cuya calidad de vida y capacidad productiva pueden verse seriamente modificadas por la enfermedad.



Figura 1. Estados participantes en el consenso.

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico de EM en México, se pueden aplicar los Criterios de McDonald⁷ estándar internacional vigente. Los estados del país cuentan con los estudios paraclínicos necesarios para integrar el diagnóstico, que son IRM con contraste, análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) para la búsqueda de bandas oligoclonales (BOC) y determinación de índice de IgG, así como potenciales evocados visuales (PEV).

De acuerdo a los criterios, que buscan la evidencia de diseminación en tiempo y espacio, se concluye que un enfermo presenta "EM Definida" cuando la historia clínica, la exploración física y los estudios paraclínicos aportan evidencias concluyentes o "No EM" cuando este diagnóstico se descarta (Figura 2). El Síndrome Clínicamente Aislado (SCA) representa una etapa monosintomática e inicial que en 80% de los casos evolucionará a EM Definida. Se considera SCA de alto riesgo aquel que consiste en neuritis óptica, mielitis transversa o síndrome de tallo cerebral y se acompaña de dos o más lesiones de al menos 3 mm de diámetro en la IRM.⁸⁻¹⁰

Enfoque terapéutico

Actualmente no existe tratamiento curativo para la EM, así que las estrategias terapéuticas se orientan a limitar la discapacidad en el corto plazo, a detener la progresión de la enfermedad y atender sus secuelas.

Durante los brotes o recaídas agudas y en los SCA, se utilizan bolos de metilprednisolona por vía IV a dosis de 1 g/día. La aplicación se prolonga durante tres a cinco días, de acuerdo a la severidad de los

síntomas. Esta estrategia de corto plazo busca limitar las secuelas ocasionadas por el episodio inflamatorio agudo. A su vez, la atención de secuelas consiste en rehabilitación y tratamiento sintomático, cuya revisión se excluye del presente manuscrito.

El control a largo plazo debe iniciar en cuanto se concluye el diagnóstico de EM Definida.¹¹ El abordaje terapéutico se basa en la forma clínica de la enfermedad, aunque es sabido que una persona puede presentar diferentes formas a lo largo de su vida. Los tratamientos disponibles se orientan a modular o suprimir la respuesta inmune, modificando la historia natural de la EM. La evaluación de la utilidad de estos fármacos se basa en la medición de la discapacidad y la carga de lesión en la IRM.¹²

Los Agentes Modificadores de la Enfermedad (AME) aprobados por las autoridades internacionales para el tratamiento de la EM se clasifican en inmunomoduladores e inmunosupresores. Los primeros son: interferón beta (IFN β), 1a de seis millones UI (Avonex), indicado para aplicarse una vez por semana por vía IM; IFN β 1a de 12 millones UI (Rebif), el cual se aplica tres días por semana por vía SC; IFN β 1b de ocho millones UI (Betaferon), usado cada tercer día por vía SC; acetato de glatirámico (Copaxone) de 20 mg, para aplicar diariamente por vía SC; y Natalizumab (Tysabri), el cual no está disponible en el país. En México se comercializan también los llamados "IFN β genéricos", productos supuestamente biosimilares, pero que no cuentan todavía con evidencia científica que avale su eficacia y seguridad.

El inmunosupresor que ha demostrado utilidad es la mitoxantrona (Novantrona), cuya do-

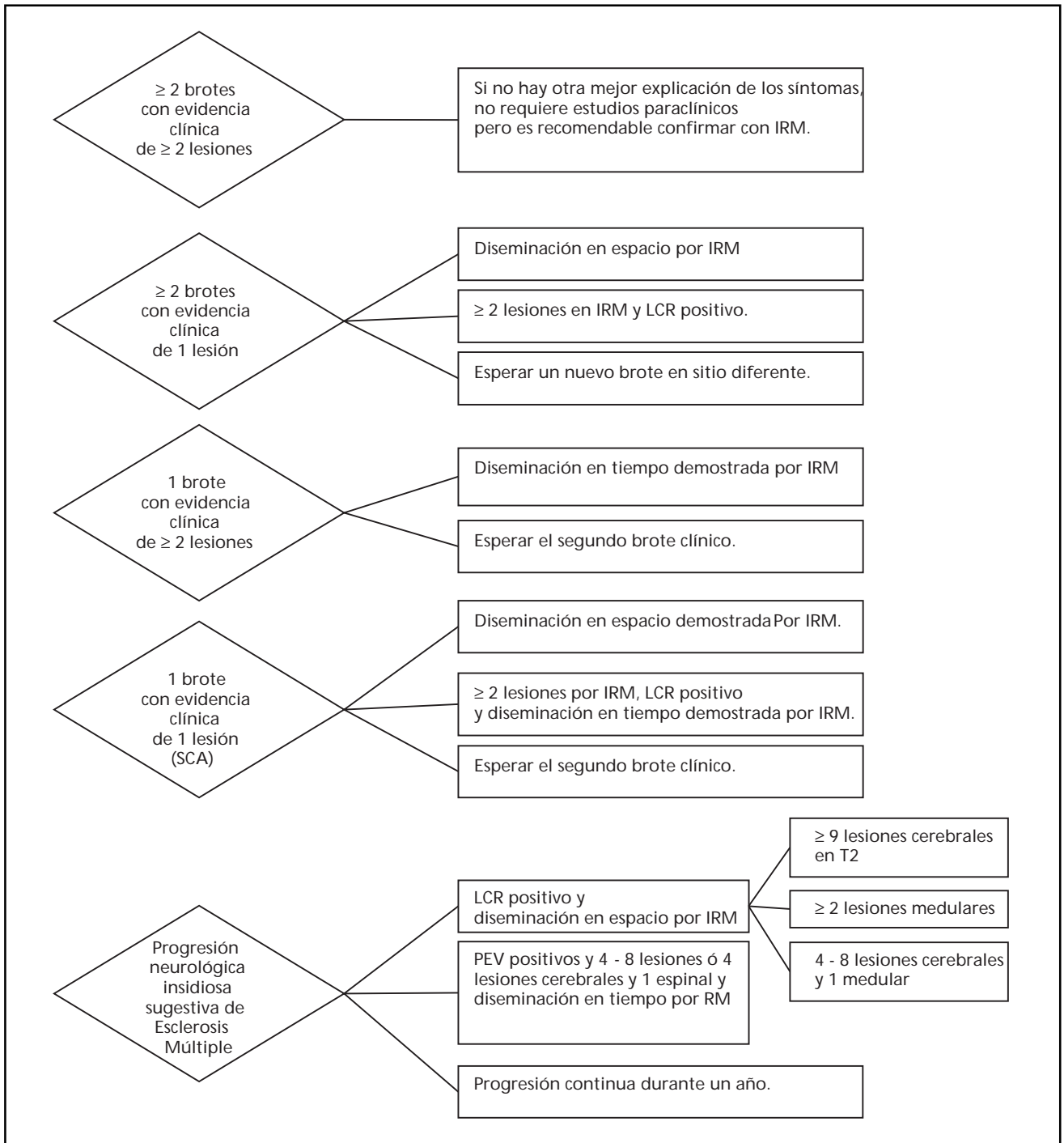


Figura 2. Esquema de los criterios diagnósticos.

sis se estima de acuerdo a la superficie corporal, aplicándose por vía IV en dosis mensuales o trimestrales. Otros tratamientos que no tienen evidencia contundente de efectividad, pero son utilizados a nivel mundial, sobre todo en casos de poca respuesta, como otros inmunosupresores, plasmaféresis, gamma globulina y estatinas,¹³ también están disponibles en el país.

Tratamiento orientado a la enfermedad

La forma clínica de EM establece el abordaje terapéutico. Los fármacos inmunomoduladores tienen utilidad en las que cursan con recurrencias, mientras que los inmunosupresores tienen eficacia parcial en las progresivas.

En las formas recurrentes de la enfermedad se utiliza IFN-1a y 1b, sin que se hayan documentado

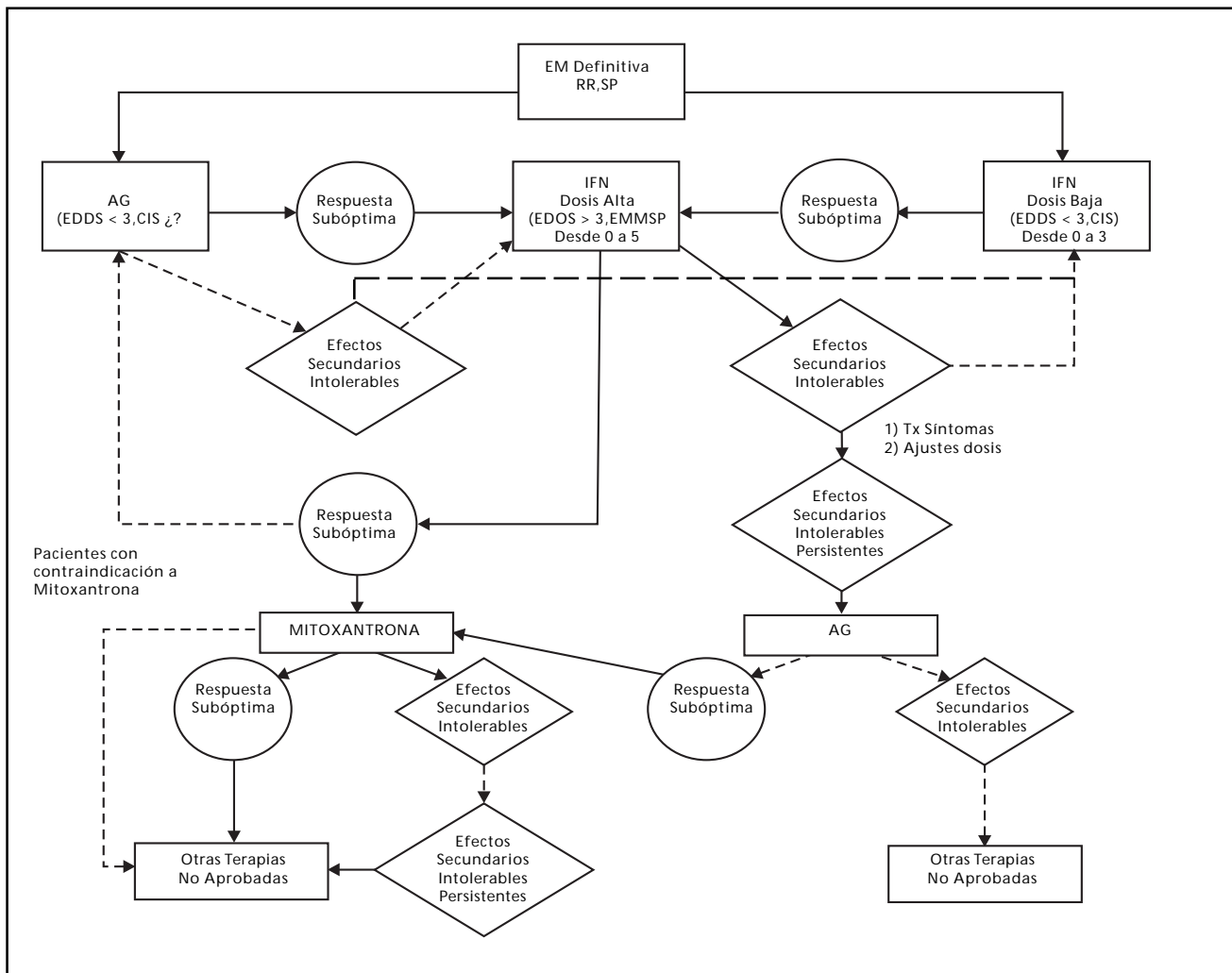


Figura 3. Algoritmo para el uso de inmunomoduladores en EMRR.

diferencias clínicas entre ambos. El IFN α está contraindicado en pacientes con depresión severa. Al utilizarlo es probable que exista una curva de dosis-respuesta condicionada por la frecuencia de uso, mientras que la vía de administración influye en el perfil de efectos secundarios pero no modifica su eficacia.¹⁴ El IFN α se relaciona con la producción de anticuerpos neutralizantes, cuyo efecto biológico puede impactar en la efectividad del fármaco. Estos se presentan en mayor frecuencia con el IFN α 1b, pero no está clara la utilidad clínica de su medición. En México no se dispone de la técnica para medir anticuerpos a IFN α .

El acetato de glatiramer se usa también en EM recurrente. Se indica en casos de reciente diagnóstico y cuando el IFN α no es tolerado, no es útil o genera anticuerpos neutralizantes. Los pacientes con cardiopatías deben ser evaluados por un cardiólogo antes de comenzar a aplicar este fármaco.¹⁵

La elección de un AME se determina por factores relacionados a la enfermedad, al enfermo, al

fármaco y por asuntos administrativos, todos ellos resumidos en la Tablas 1 y 2. La Figura 3 muestra el algoritmo para indicar los inmunomoduladores en EM remitente recurrente: en pacientes con formas leves y discapacidad ≤ 3 medida con la escala EDSS, se sugiere IFN α a dosis bajas en intervalos semanales o acetato de glatirámico. Si la enfermedad es severa y el EDSS ≥ 3 o se trata de una forma secundariamente progresiva, la opción será el IFN α a dosis más frecuentes.

Ningún AME está aprobado para usarse en mujeres embarazadas, con deseos de embarazo o en periodo de lactancia. El uso de los AME no debe limitarse en base a la frecuencia de administración, edad del enfermo,¹⁶ grado de discapacidad o condiciones médicas. Los inmunomoduladores no brindan beneficio a enfermos con altos grados de discapacidad.

Para evaluar la respuesta terapéutica, el paciente deberá ser tratado por un periodo de al menos seis meses. La respuesta se determina utilizando en

Tabla 1
Factores que determinan la elección de un AME

Enfermedad	Paciente	Fármaco	Administración
Forma clínica	Comorbilidad	Eficacia	Disponibilidad
Duración de la EM	Historia de tolerancia	Efectos secundarios	
Severidad	Estilo de vida	Costo	
Pronóstico *	Habilidad para la aplicación	Vía de administración	
	Apego al tratamiento		

* Pronóstico determinado por clínica e IRM.

Tabla 2
Indicación de los agentes modificadores de la enfermedad

	Forma clínica*				
	SCA	EMRR	EMSP	EMPP	EMRP
Avonex	X**	X			
Rebif		X			
Betaferon	X**	X	X***		X
Copaxone		X			
Tysabri		X			
Mitoxantrone		X	X		X

* *Formas clínicas: SCA = Síndrome clínico aislado; EMRR = remitente recurrente; EMSP = secundaria progresiva; EMPP = primaria progresiva; EMRP = recurrente progresiva.*

** *SCA con = 3 lesiones en IRM.*

*** *Utilidad demostrada en EMSP con recaídas.*

forma comparativa los criterios clínicos y de IRM. Se considera respuesta sub-óptima cuando se presentan efectos secundarios intolerables, no disminuye la frecuencia de los brotes, hay más de un brote por año, se documenta transición clínica a formas progresivas de la enfermedad o aumenta la discapacidad en forma progresiva. La evaluación de la IRM se orienta a buscar datos de actividad de la EM como el reforzamiento con gadolinio y el aumento significativo de las lesiones o de la atrofia cerebral.

Se recomienda el cambio de tratamiento cuando exista evidencia clara de que el fármaco no ofrece beneficio. La terapia con AME deberá prolongarse hasta que existan nuevos datos disponibles que indiquen una razón apropiada para cambiarla o se disponga de otra alternativa más efectiva.

Existe gran controversia sobre la seguridad del uso de Natalizumab (Tysabri), un agente monoclonal cuya eficacia terapéutica rebasa por mucho a los demás AME, pero condicionó la muerte de tres de las 3000 personas que lo han utilizado a nivel mundial. Este fármaco no está disponible en el mercado mexicano.

Para las formas secundariamente progresivas y progresivas recurrentes de la enfermedad, donde

los síntomas empeoran a pesar del tratamiento con interferones, recientemente fue aprobado el uso de mitoxantrona, fármaco que puede lentificar la progresión de la enfermedad en algunos pacientes en el corto plazo, pero cuyos resultados a largo plazo no son todavía muy claros, ya que hasta 2% de los pacientes tratados pueden presentar complicaciones y existen reportes de leucemia inducida por su uso.¹⁷

Para la EM primariamente progresiva se han diseñado varios ensayos controlados y aleatorizados con IFN-1a, IFN-1b y mitoxantrona, así como acetato de glatirámico, riluzole, azatioprina, metotrexate, cladribine, IgG intravenosa y ciclofosfamida. También se han realizado estudios abiertos de trasplante de células madre hematopoyéticas y pirfenidona, todos ellos sin resultados alentadores. Esta es la razón por la que se utilizan tratamientos sin evidencia contundente de utilidad, como otros inmunosupresores, plasmaféresis, inmunoglobulinas y estatinas.

Temas de controversia

No hubo consenso sobre el uso de AME en el SCA sin alteración en los estudios de gabinete. Se acordó el seguimiento clínico y radiológico para

distinguir los casos que requerirán tratamiento.

No hubo acuerdo para indicar AME en EM de historia natural favorable. Se comentó que los tratamientos pueden impedir que se distinga entre una enfermedad de buen pronóstico y el éxito terapéutico. Se acordó evaluar al enfermo cada tres meses.

No se definió una conducta ante los AME que muestran efectividad parcial a corto plazo ni en el caso opuesto, cuando no se comprueba efectividad a largo plazo.

DISCUSIÓN

El objetivo principal de un Consenso es conjuntar un grupo de expertos para evaluar la información científica accesible acerca de una tecnología biomédica, examinando las estrategias establecidas y emergentes, así como sus efectos económicos, sociológicos, legales y éticos para desarrollar un manuscrito que refleje el avance en el entendimiento del tema en cuestión.¹⁸ El presente consenso constituye la primera reunión mexicana en torno a la optimización de recursos para la atención de la EM.

La selección de los participantes con base en su experiencia avala los resultados de esta reunión de expertos y también refleja en forma adecuada el modelo mexicano de atención a la salud, el cual se basa principalmente en los sistemas de seguridad social, con menor participación de la medicina privada.

En México la EM es una patología sin registro adecuado y los estudios epidemiológicos realizados analizan únicamente poblaciones específicas, por lo que se desconoce la magnitud exacta del problema. Pero el estimado de veinte mil personas en riesgo de discapacidad por EM y el alto costo de atención de esta enfermedad obligan a tomar medidas para optimizar los recursos que a ella se destinan.

El abordaje de la EM comienza por la sospecha diagnóstica. El consenso refleja que el país cuenta con la tecnología necesaria para integrar el diagnóstico, pero una gran parte de la población mexicana no tiene acceso a los servicios de salud. Por ello, los programas educativos que promueven el diagnóstico oportuno en la sociedad y la comunidad médica resultan de especial relevancia.

En relación al tratamiento, cada fármaco tiene una utilidad específica. Es responsabilidad médica no iniciar un AME en pacientes que no cumplan con los criterios diagnósticos establecidos. La atención del SCA de alto riesgo representa una medida racional orientada a evitar la discapacidad inherente a la enfermedad.

Es recomendable que las instituciones de salud dispongan de todos los medicamentos aprobados para que el médico elija el adecuado para las condiciones del paciente. El elevado costo de los fármacos, sus efectos adversos, tolerancia y genera-

ción de anticuerpos deben ser vigilados por los sistemas de salud.

Los interferones se clasifican como biofármacos porque se producen en células vivas genéticamente modificadas. La autorización para venta de los interferones genéricos preocupa a los neurólogos mexicanos, ya que en otros países no son aprobados porque no disponen de evidencia sobre su eficacia y seguridad ni representan ninguna ventaja económica.

La AMMEEM considera que la elaboración de una Norma Oficial Mexicana para el manejo terapéutico de la Esclerosis Múltiple ayudaría a asegurar la mejor relación de costo-beneficio para la enfermedad en nuestro país. Las presentes guías constituyen la propuesta médica para la redacción de esa Norma.

AGRADECIMIENTOS

La AMMEEM desea agradecer al Dr. Víctor M. Rivera Olmos de Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA, por su apoyo para la realización de este consenso y la difusión de sus resultados, así como a la Dra. Luz Helena Sanín Aguirre, MD PhD, Facultad de Enfermería y Nutriología, Universidad Autónoma de Chihuahua, por su asesoría para la redacción del manuscrito.

FINANCIAMIENTO

Este consenso fue realizado por la AMMEEM mediante un fondo sin restricciones para actividad específica, otorgado a partes iguales por las empresas farmacéuticas Schering Mexicana y TEVA Neuroscience.

REFERENCIAS

1. Grigoriadis N, Ben-Hur T, Karussis D, Milonas I. Axonal damage in multiple sclerosis: a complex issue in a complex disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 106(3): 211-17.
2. Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol* 2006, 19(3): 248-54.
3. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58(2):169-78.
4. Bryant J, Clegg A, Milne R. Systematic review of immunomodulatory drugs for the treatment of people with multiple sclerosis: Is there good quality evidence on effectiveness and cost? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 574-79.
5. Velázquez M, López-Prieto, Márquez, Rivera-Castaño. Características epidemiológicas de la esclerosis múltiple en un estado fronterizo con los Estados Unidos de Norteamérica. *Arch Neurocienc* 2002, 3: 147-50.

6. Arrambide G, De la Maza M, Perez-Zuno JA, Duriez D, Dondis D, Ávila M. The Prevalence of multiple sclerosis in the city of San Pedro GG, Mexico. *Archivos de Neuropsiq* 2004; 62: S1.
7. Polman C, Reingold S, Edan G, Filippi M, Hartung H, Kappos L, Lublin F, Metz L, McFarland H, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson A, Weinshenker B, Wolinsky J. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840-46.
8. Frohman EM, Havrdova E, Lublin F, Barkhof F, Achiron A, Sharief MK, et al. Most patients with multiple sclerosis or a clinical isolated demyelinating syndrome should be treated at the time of diagnosis. *Arch Neurol* 2006; 63(4): 614-19.
9. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343(13): 898-904.
10. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edad G, Hartung HO, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta 1-b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67(7): 1242-49.
11. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357(9268): 1576-82.
12. Comi G, Filippi M. Clinical trials in multiple sclerosis: methodological issues. *Curr Opin Neurol* 2005; 18(3): 245-252.
13. Neuhaus O, Stuve O, Archelos JJ, Hartung HP. Putative mechanisms of action of statins in multiple sclerosis – comparison to interferon- β and glatiramer acetate. *J Neurol Sci* 2005; 233(15): 173-177.
14. Ann Marrie R, Rudick RA. Drug Insight: interferon treatment in multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2(1): 34-44.
15. Ford CC, Johnson KP, Lisak RP, Panitch HS, Shifronis G, Wolinsky JS, Copaxone Study Group. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2006; 12(3): 309-20.
16. Banwell B, Tremlett H. Coming of age: the use of immunomodulatory therapy in children with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 64(5): 778-79.
17. Krapf H, Morrissey SP, Zenker O, Zwingers T, Gonsette R, Hartung HP, MIMS Study Group. Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: results of the MIMS trial. *Neurology* 2005; 65(5): 690-95.
18. <http://consensus.nih.gov>

