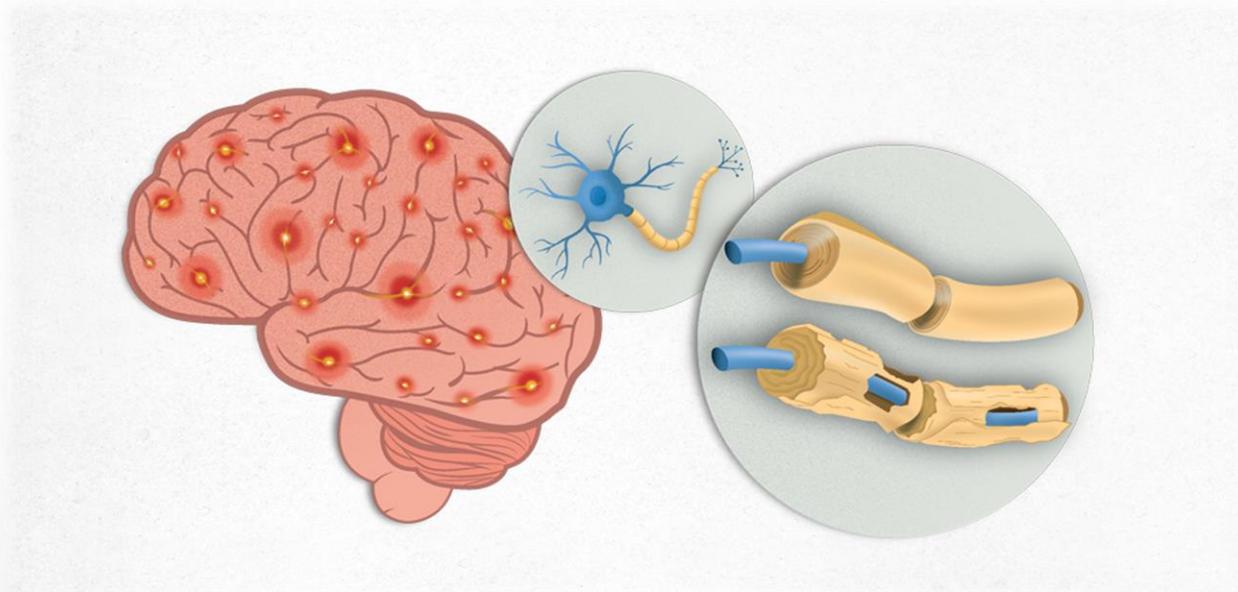


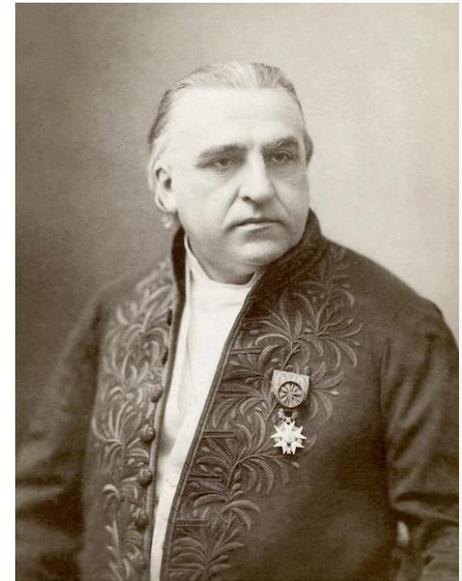
ESCLEROSIS MÚLTIPLE



David A. Gómez Costa
MIR IV CS Sárdoma

Conceptualización de la EM

J. M. Charcot definió, por sus características clínico-patológicas, una nueva entidad nosológica denominada **esclerosis en placas** hace 154 años.



Conceptualización de la EM

La esclerosis múltiple ha pasado en 50 años de ser casi una “rareza” a ser una enfermedad muy reconocida

-Años 70: Sociedad Española de Neurología.

-1986: Grupo de Trabajo en Enfermedades Desmielinizantes de la SEN .

-Elaboración de la *Guía oficial de diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple* en las ediciones de los años 1998, 2003, 2007 y 2014, 2024.

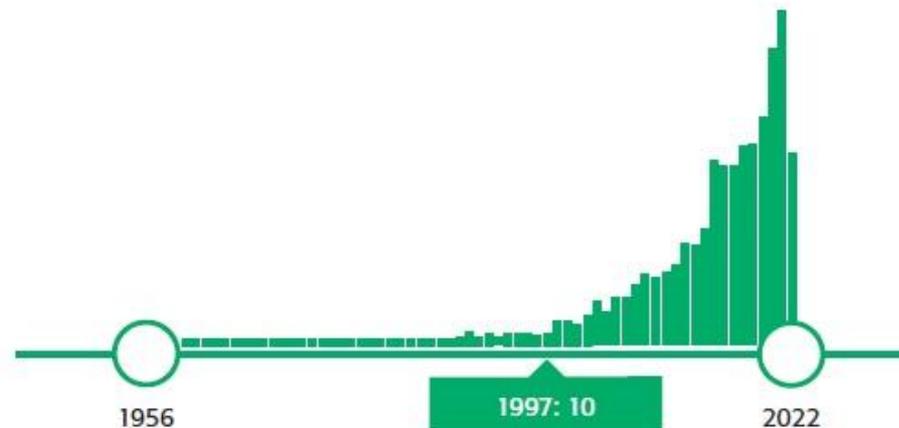


Figura 1. Publicaciones españolas en esclerosis múltiple indexadas en PubMed.

¿De qué hablamos?

La EM es una enfermedad **autoinmune** crónica que causa desmielinización y neurodegeneración en el SNC.

Edad: 20 y 40 años.

Principal causa de discapacidad no traumática entre los adultos jóvenes del mundo occidental.

Etiología desconocida: Factores ambientales + predisposición genética.

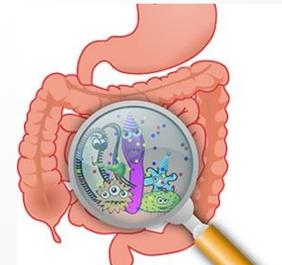


Activación anómala del sistema inmune que a su vez reaccionaría contra componentes del SNC y producen **inflamación de la mielina** y **degeneración axonal-neuronal**

¿De qué hablamos?

FACTORES AMBIENTALES:

- vitamina D y la exposición solar
- Obesidad.
- Hábito tabáquico.
- Consumo de sal.
- Microbiota intestinal.
- Virus. (virus de Epstein-Barr (VEB)), el herpesvirus humano y los retrovirus endógenos humanos.

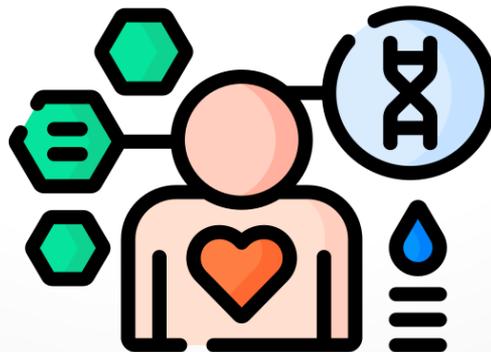


¿De qué hablamos?

FACTORES GENÉTICOS:

La EM **no** está considerada una enfermedad **hereditaria**.

- Familiares en primer grado :2-4% frente al 0,1% de la población general.
- La concordancia entre gemelos monocigóticos: entre el 30-50%.
- Componente genético poligénico: se han identificado más de 200 variantes que incrementan el riesgo de EM. De ellos, el más significativo es el **haplotipo HLA-DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02** que triplica las probabilidades de presentar la enfermedad



PREVALENCIA

- 2020: 2,8 millones de personas con EM en todo el mundo 1 de cada 3000.
 - Áreas de prevalencia clásicamente medias (España, Italia...) se consideran en la actualidad regiones de medio y alto riesgo.
- - ↑ Prevalencia durante las últimas décadas. ↑ **Mujeres** (Ratio 2-3:1).
- -Aumenta con la latitud.

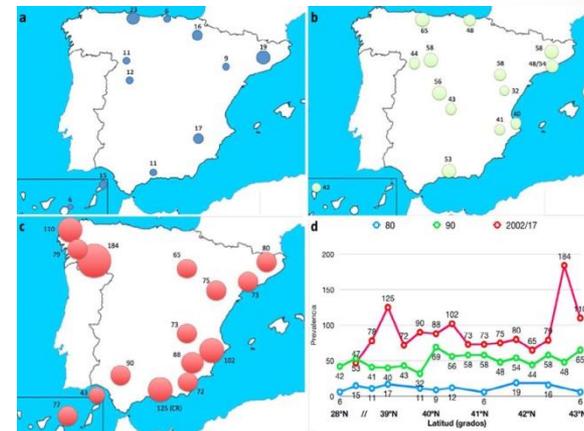
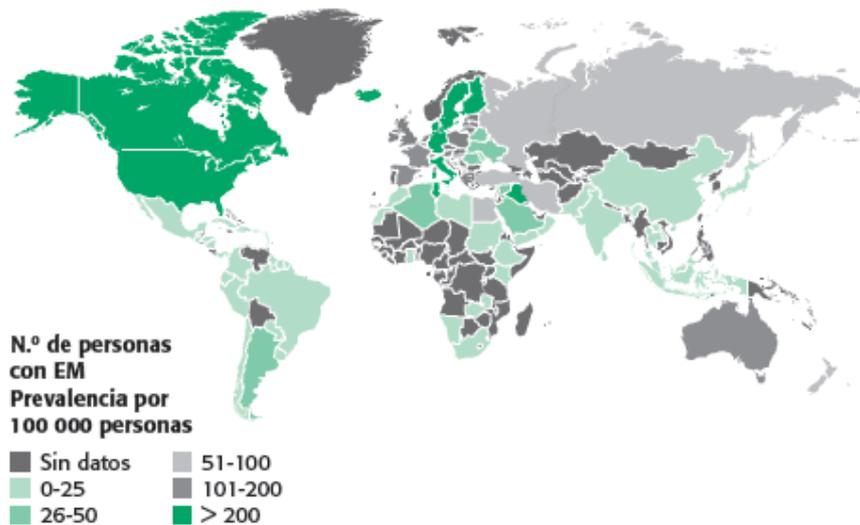
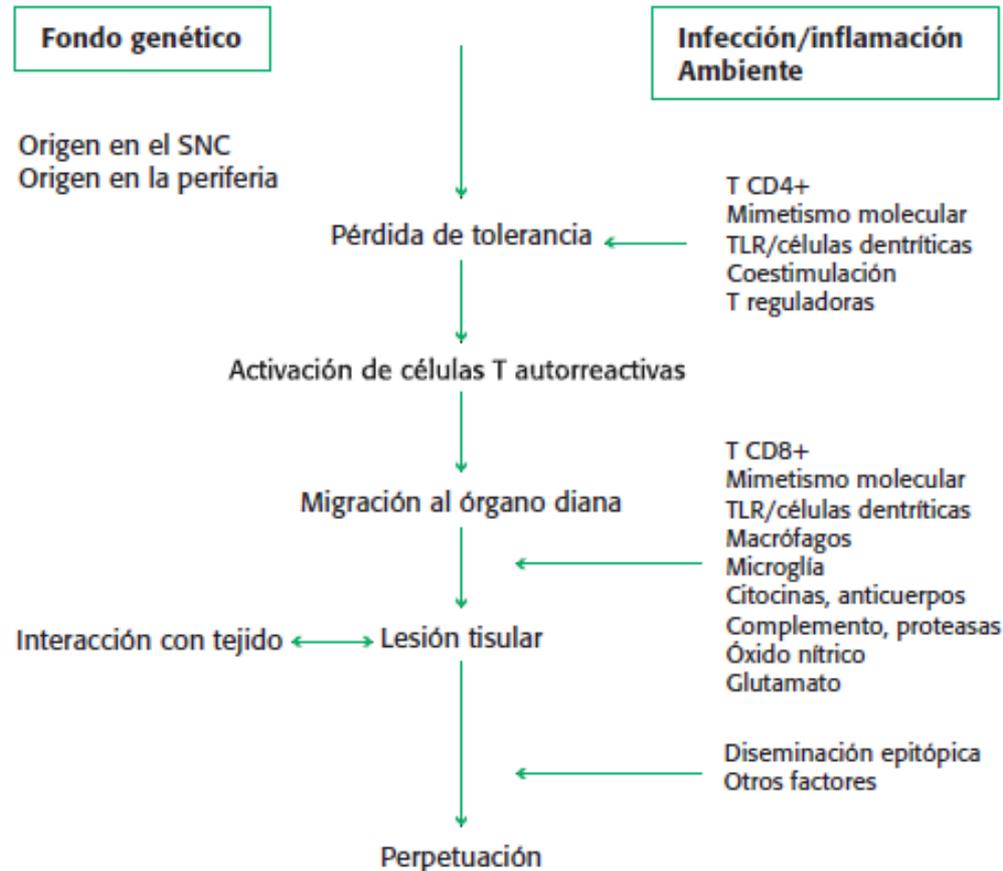


Figura 1. Mapa que muestra la variación geográfica en la prevalencia de la EM (MS ATLAS 2020).

PATOGENIA

Enfermedad desmielinizante de carácter autoinmune.



PATOGENIA

Enfermedad desmielinizante de carácter autoinmune.

Fondo genético

Infección/inflamación
Ambiente

Dudas sobre cómo se origina la EM.

Una cuestión básica es si se trata de una enfermedad **primariamente autoinmune**, o bien si los **aspectos degenerativos serían el contribuyente primordial**.

La idea de EM como primariamente autoinmune entra dentro del modelo considerado *outside-in*, es decir un ataque inmunológico originado en la periferia contra la mielina, con daño axonal secundario. / Por el contrario, el modelo *inside-out* plantea que el inicio correspondería a una axonopatía u oligodendropatía primaria con respuesta inflamatoria desmielinizante secundaria

Perpetuación

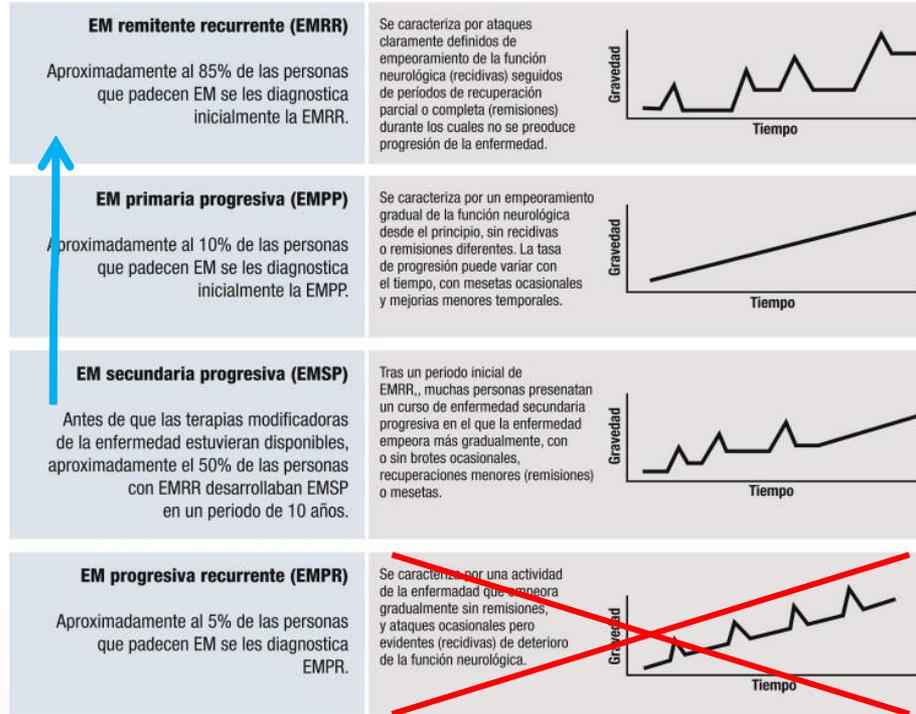
FORMAS DE PRESENTACIÓN

De forma práctica podemos hablar de dos formas clínicas fundamentales:

- Forma remitente recurrente o en brotes (**EMRR**).
- Forma progresiva primaria (**EMPP**).

Durante la evolución de la enfermedad, el paciente puede desarrollar un deterioro neurológico lento y progresivo con o sin brotes sobreimpuestos, en cuyo caso hablamos de forma secundaria progresiva (**EMSP**) .

Las personas con EM normalmente presentan una de las cuatro evoluciones de la enfermedad



FORMAS DE PRESENTACIÓN

EM remitente recurrente (EMRR): 85%.

-**Mujeres**, proporción 3:1.

-Episodios de déficit neurológico de al menos 24 horas de duración que han de estar espaciados al menos 30 días (definición de **brote**).

- Grado variable de recuperación, seguidos de un periodo de remisión sintomática

-Pueden presentar un único síntoma (forma monofocal) o una combinación de varios (forma multifocal) y típicamente se desarrollan en horas o días.

Tabla I. Frecuencia de las manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad (síndrome desmielinizante aislado [SDA]) y durante su evolución

Síntomas	SDA (%)	En la evolución (%)
Visuales	50-53	100
Motores	40-45	85-95
Sensitivos	40-43	85-95
Cerebelosos	20-25	80-85
Esfinterianos	10-13	65-68
Cognitivos	5	40-43

Frecuencia brotes: 0,4-0,6 brotes/año

FORMAS DE PRESENTACIÓN

EM remitente recurrente (EMRR): 85%.

-**Mujeres**, proporción 3:1.

-Episodios de déficit neurológico de al menos 24 horas de duración que han de estar precedidos por un brote (o un episodio de brote).

- Grado variable de síntomas sintomáticos

-Pueden presentarse en una combinación de síntomas en horas o días

Evolución a **EMSP**:

- A los 20 años: 50%.
- 75a: >60%.

o de la enfermedad

(síndrome desmielinizante aislado [SDA]) y durante su evolución

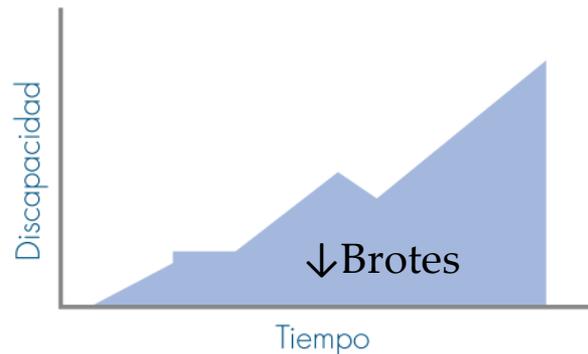
Síntomas	SDA (%)	En la evolución (%)
Visuales	50-53	100
Motores	40-45	85-95
Sensitivos	40-43	85-95
Cerebelosos	20-25	80-85
Esfinterianos	10-13	65-68
Cognitivos	5	40-43

Frecuencia brotes: 0,4-0,6 brotes/año

FORMAS DE PRESENTACIÓN

EM primaria progresiva (EMPP): 15%.

- Afecta por igual a **ambos sexos**
- Edad por encima de los **40 años**,
- Déficit neurológico de evolución lenta durante al menos 1 año:
 - Paraparesia espástica progresiva (47%) y menos veces un síndrome cerebeloso o de tronco cerebral (24%), síntomas sensitivos (15%) o neuropatía óptica (5%).
- Dx diferencial amplio.

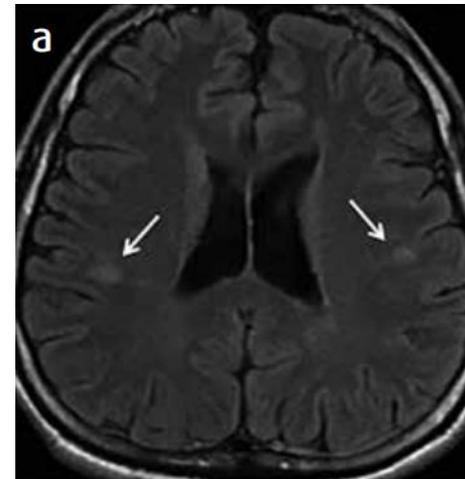


FORMAS DE PRESENTACIÓN

Síndrome clínico aislado (CIS).



Síndrome radiológico aislado (RIS).



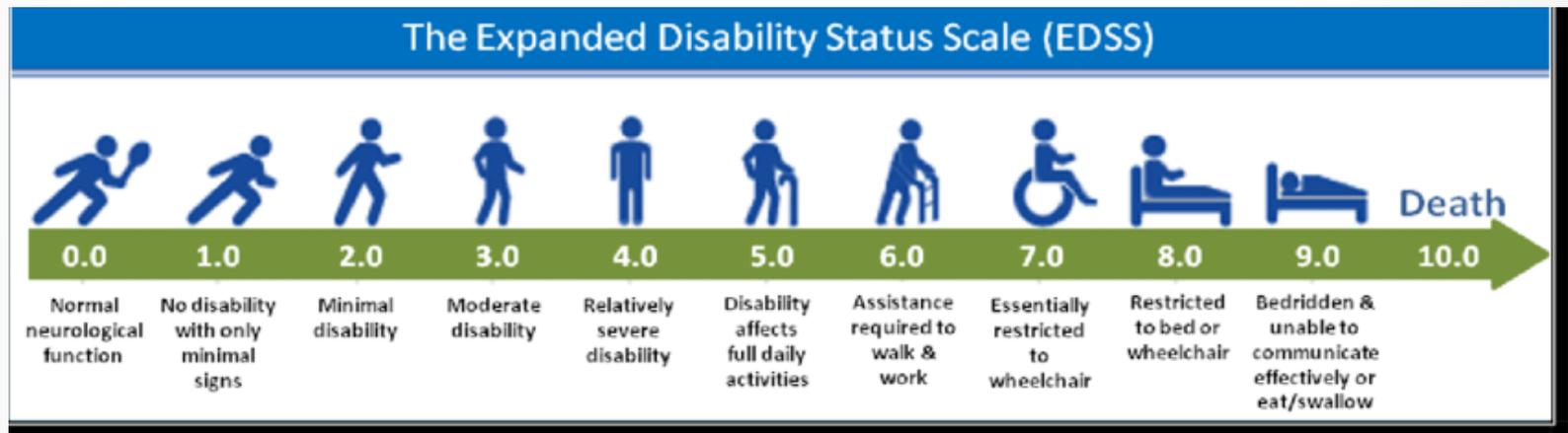
Fase preclínica?

-El 34% → CIS o EM en los siguientes 5a.

FORMAS DE PRESENTACIÓN

DISCAPACIDAD GRAVE (EDSS ≥ 6) *Expanded disability status scale*

Se estima que la mitad de los pacientes con EM alcanzan una discapacidad de ≥ 6 a los **26-28** años tras el inicio de los síntomas



MORTALIDAD:

La esperanza de vida se reduce en unos **7-14 años** en personas con EM comparado con la población general.

El exceso de mortalidad se detecta a partir de los 10 años del inicio de los síntomas.



¿Cómo se manifiesta?

Brotos o episodios reversibles de **déficit neurológico** con síntomas variables dependiendo de la localización y la extensión de las lesiones inflamatorias en el SNC.

>24horas, se separan de otros brotes ≥ 1 mes.

Formas progresivas: un deterioro progresivo acumulando discapacidad.

Síntomas más frecuentes:

-↑**Neuritis óptica:**

Pérdida subaguda de visión o alteración en la percepción de los colores, dolor con los movimientos oculares. Fosfenos o escotomas

La papila suele ser normal en 2/3 de los pacientes →neuritis retrobulbar.
1/3 edema de papila.

Defecto pupilar relativo aferente (pupila de Marcus Gunn).

Diplopía cuando los nervios que controlan la MOE se ven afectados.

¿Cómo se manifiesta?

Brotos o episodios reversibles de **déficit neurológico** con síntomas variables dependiendo de la localización y la extensión de las lesiones inflamatorias en el SNC.

>24horas, se separan de otros brotes ≥ 1 mes.

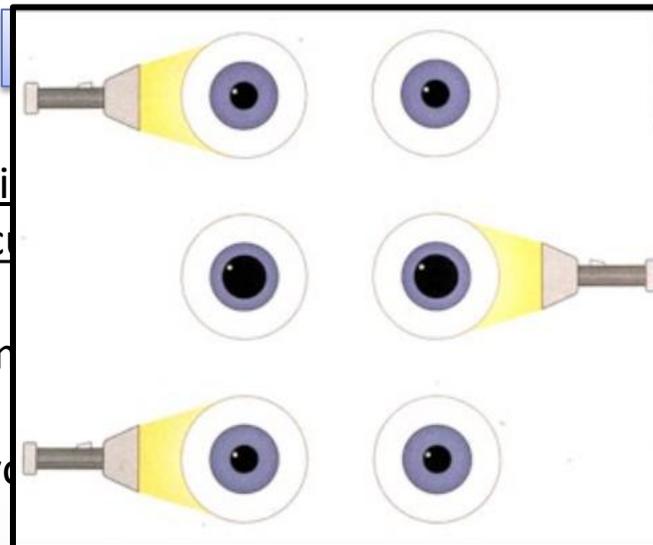
Formas progresivas: un deterioro progresivo acumulando discapacidad.

-↑Neuritis óptica:

Pérdida subaguda de visión
con los movimientos oc

La papila suele ser normal
1/3 edema de papila.

Defecto pupilar relativo



de los colores, dolor

ritis retrobulbar.

n).

Diplopia cuando los nervios que controlan la MOE se ven afectados.

¿Cómo se manifiesta?

Síntomas más frecuentes:

-**Mielitis transversa:** pérdida de fuerza o sensibilidad en las extremidades inferiores y el tronco con o sin afectación de esfínteres.

-**Síndromes de tronco:** visión doble, oftalmoplejía internuclear, debilidad o mioquimias faciales, vértigo, disfagia, disartria o debilidad facial. Nistagmo pendular adquirido.

Afectación cerebelosa - ataxia, dismetría y disdiadococinesia.

-**Síntomas motores (89%).** Debilidad focal de las extremidades + signos de neurona motora superior : hiperreflexia, espasticidad y reflejo plantar extensor.

-**Síntomas sensitivos (87%):** acorchamiento y el hormigueo. ↑ Síntoma inicial.

-**Dolor:** Primario, neuropático. ↑ Neuralgia del trigémino. / Secundario, musculoesquelético.

¿Cómo se manifiesta?

Síntomas más frecuentes:

- Signo de Lhermitte:** sensación eléctrica o de calambre que baja por la columna vertebral y se desencadena con la flexión del cuello.
- Alteración del equilibrio:** multifactorial (cerebelosa, vestibular, sensitiva, motora).
- Deterioro cognitivo (40%):** No relación con el grado de discapacidad .
- Depresión (30-45%):** daño de las redes neuronales frontales, reactiva o comórbida.
- Fatiga (75-83%):** Sensación extrema de cansancio o falta de energía física o mental. En ocasiones es el síntomas más incapacitante.
Descartar: procesos infecciosos, anemia, déficit de vitamina B12, ácido fólico o vitamina D, alteraciones tiroideas, trastornos del sueño o depresión.

¿Cómo se manifiesta?

Síntomas más frecuentes:

-**Síntomas urinarios:** Alteración del almacenamiento: vejiga pequeña y espástica con hipercontractilidad del detrusor. Alteración del vaciado da lugar a residuo postmiccional y vaciado incompleto. En fases avanzadas se producen infecciones urinarias recurrentes.

-**Disfunción sexual:** afecta a un 80% de los varones y entre un 50-70% de las mujeres. Disfunción eréctil / pérdida de libido.

-**Síntomas gastrointestinales:** ↑ Estreñimiento.

-**Intolerancia al calor:** empeoramiento de la fatiga y la debilidad. Ambientes calientes y húmedos, ejercicio, fiebre o baños en agua caliente. Visión borrosa si AP de neuritis óptica. Recurrencia de síntomas recuperados.

-**Espasmos tónicos paroxísticos:** son contracciones involuntarias de las extremidades. Duran segundos y se repiten a lo largo del día.

- -**Síntomas poco frecuentes:** afasia o disartria, crisis epilépticas, acinesia, prurito. •

EMBARAZO Y LACTANCIA

EM se diagnostica mayoritariamente en edad fértil y en tres mujeres por cada hombre.

- No afecta a la fertilidad.
- Las técnicas de reproducción asistida son seguras y no impactan negativamente en la EM
- Descendencia: riesgo ligeramente elevado.
- No provoca efectos negativos sobre el embarazo, no aumenta el riesgo de malformaciones congénitas ni de abortos y tampoco hay mayor riesgo en el momento del parto. / Anestesia epidural o general (no cointraíndicada).
- Brotos: Embarazo y lactancia ↓ / Postparto: ↑ .
- Lactancia materna se impone entre las mujeres con EM, incluso bajo el uso de un TME.
- FME: se desaconsejan (riesgo/beneficio).



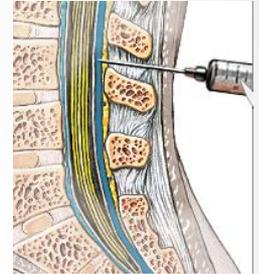
DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico se sustenta en la integración de hallazgos **clínicos**, de **neuroimagen** y **analíticos**.

Se debe demostrar la diseminación en **tiempo** y en **espacio**.

Análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) : Dx y Df.

- Presencia de bandas oligoclonales (BOC) de IgG en el LCR, no presentes en suero.
- 95% de los pacientes.
- Elevadas durante todo el curso clínico de la enfermedad



-Índice de IgG elevado que traduce inflamación intratecal, aunque es menos sensible que las BOC.

-Neurofilamentos (NfL): marcador de neurodegeneración, reflejan daño axonal.

Potenciales evocados (no forman parte de los criterios diagnósticos).

Tomografía de coherencia óptica (OCT): evaluación de las capas de la retina.

- Adelgazamiento retiniano desde fases iniciales.
- Se relaciona con atrofia cerebral. Buen predictor de discapacidad.

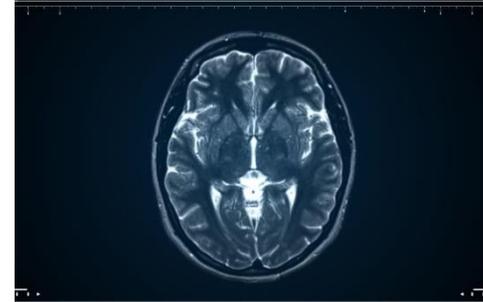


Resonancia magnética (RMN).

DIAGNÓSTICO:

Resonancia magnetica (RMN).

-Papel fundamental en dx y seguimiento.



-Identifica diseminación en tiempo y espacio.

- Lesiones nuevas: captación de contraste (gadolinio) en T1 durante 6 semanas.

-Lesiones características:

- ovoideas, bien delimitadas, distribución perpendicular a los ventrículos y se localizan en las regiones periventricular, yuxtacortical e infratentorial. Las lesiones medulares son de pequeño tamaño (generalmente inferior a 2 cuerpos vertebrales), ocupan menos del 50% de la sección de la médula y afectan predominantemente a las columnas dorsolaterales.

-Monitorización: RMN cerebral T2 anual / T1 con contraste si precisa.

RMN medular, no se realiza de rutina.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

MC DONALD 2017

El diagnóstico sigue fundamentándose en **manifestaciones clínicas típicas**, la demostración de diseminación en **tiempo** y **espacio** y la exclusión de diagnósticos alternativos

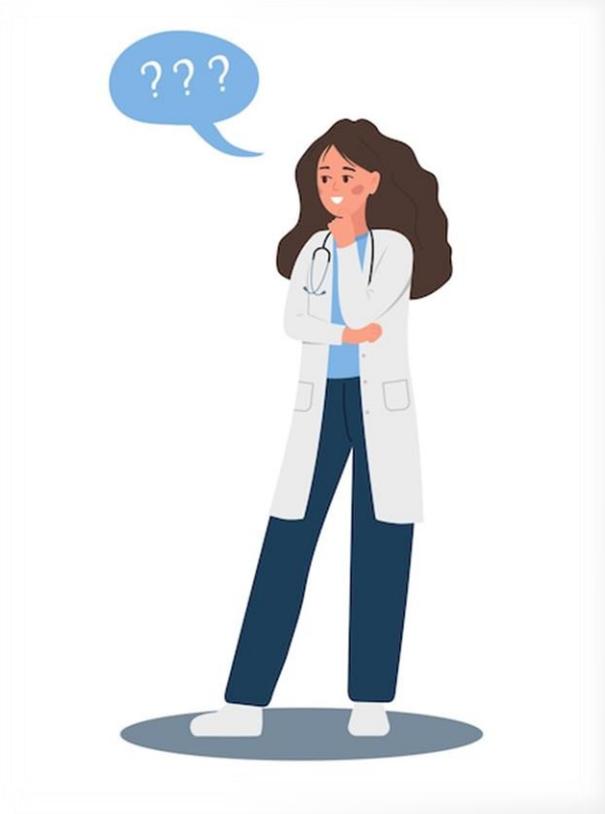
- Diseminación en **ESPACIO**:
 - ≥ 2 brotes con afectación de distintas áreas.
 - RMN: Lesiones hiperintensas en T2 en dos o más localizaciones típicas
- Diseminación en **TIEMPO**:
 - ≥ 2 brotes separados en el tiempo
 - RMN: presencia simultánea de lesiones con y sin captación de contraste, o por la aparición de una lesión nueva en T2 o una lesión con captación de contraste en las RM de control.
 - Presencia de BOC.

Criterios Diagnósticos en Esclerosis Múltiple*

Presentación clínica (R-R y P-P)	n de lesiones con evidencia clínica objetiva	Datos adicionales para efectuar diagnóstico de EM
≥ 2 recaídas	≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno
≥ 2 recaídas	1†	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno
≥ 2 recaídas	1	<ul style="list-style-type: none"> • Diseminación en espacio demostrado por un <u>nuevo brote</u> que involucre un sitio diferente en el SNC o por <u>RM</u> (ver reverso de la tarjeta)
1 recaída	≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> • Diseminación en tiempo demostrado por un <u>nuevo brote</u> o por <u>RM</u> • LCR con <u>bandas oligoclonales</u> por técnica de isoelectroenfoque
1 recaída (síndrome clínico aislado -SCA-)	1	<ul style="list-style-type: none"> • Diseminación en espacio demostrado por un <u>nuevo brote</u> que involucre un sitio diferente en el SNC o por <u>RM</u> • Diseminación en tiempo demostrado por un <u>nuevo brote</u> o por <u>RM</u> • LCR con <u>bandas oligoclonales</u> por técnica de isoelectroenfoque
Primaria Progresiva ≥1 año de discapacidad progresiva (determinada retrospectiva o prospectivamente) independiente de recaídas.		<p>Y al menos 2 de los siguientes 3 criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 lesión hiperintensa en T2¹ característica para EM en ≥ 1 área del SNC (periventricular, cortical/yuxtacortical o infratentorial) • ≥ 2 lesiones hiperintensas en T2¹ en la médula espinal • LCR con bandas oligoclonales por técnica de isoelectroenfoque

†Así como una evidencia clara en la historia clínica de una recaída previa que involucró una lesión en una ubicación anatómica distinta.

¿Cómo vamos a utilizar un **segundo brote o nuevas lesiones en T2** para **confirmar** que estamos ante una EM si lo que hoy día pretendemos es tratar a nuestros pacientes de forma precoz y, probablemente, con fármacos de alta eficacia (la evidencia a este respecto empieza a ser abrumadora) consiguiendo que no exista actividad clínica ni radiológica?



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los criterios diagnósticos de la EM exigen **descartar otras entidades que puedan simular esta enfermedad.**

Muy amplio.

De rutina: déficit de **vitamina B12**, la **sífilis**, la enfermedad de **Lyme** y el síndrome **antifosfolípido**.

Controvertidas: **VSG** o **ANAs** → enfermedad inflamatoria sistémica. Muy inespecíficos.



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Enfermedades que pueden mostrar síntomas semejantes a los de la esclerosis múltiple

Tipo de enfermedades

Genéticas	Malformación cerebrovascular, vasculopatía cerebrotretinal hereditaria, paraparesis espástica hereditaria, degeneración espinocerebelosa, enfermedad por depósitos lisosomales, enfermedad mitocondrial, deficiencia nutricional, acidemia orgánica, enfermedad de los peroxisomas, enfermedad de Wilson,
Infeciosas	Infecciones por virus, incluyendo la rubeóla, polio, HIV y herpes Infecciones bacterianas, incluyendo las producidas por <i>Brucella</i> y espiroquetas
Inflamatorias	Enfermedad de Behcet, enfermedad colágeno-vascular, miastenia grave, sarcoidosis del sistema nervioso
Metabólicas	Deficiencia de vitamina B12, deficiencia de ácido fólico, deficiencia de vitamina E
Neoplásicas	Linfoma intravascular, cáncer metastásico, síndrome paraneoplásico, tumor cerebral primario
Estructurales	Quiste aracnoideo, aracnoiditis, malformación de Arnold-Chiari, espondilosis o hernia de disco, malformación vascular, siringomielia
Vasculares	Síndrome antifosfolípido, CADASIL, enfermedad de Eale, enfermedad cerebrovascular, vasculopatía retrococlear de Susa, migraña, vasculitis
Intoxicaciones	Oxido nitroso, mielolisis pontina central, leucoencefalopatía post-quimioterapia, mielopatía por radiación, toxicidad por cloroquinol con mielopatía subaguda y neuritis óptica, tricloroetileno
Miscelánea	Síndrome de fatiga crónica, leucoencefalopatía con desvanecimiento de materia blanca, neuritis sensitiva migratoria, neuroretinitis, neuropatía periférica, desorden de los plexos braquial o lumbosacro, histiocitosis sistémica

ESTADO INMUNOLÓGICO BASAL Y VACUNACIÓN.

Tratamiento EM: actúa modulando o suprimiendo la respuesta inmune, aumentando el **riesgo de infecciones**.

Similar a población general, pero también se han descrito presentaciones graves de primoinfección o reactivación de patógenos latentes.

FMEa: infecciones por virus varicela zóster (VVZ) y el virus del herpes simple; reactivación del poliomavirus de John Cunningham; riesgo de reactivación de tuberculosis latente en pacientes tratados con alemtuzumab, cladribina y teriflunomida; reactivación del virus de la hepatitis B con el uso de terapias anti-CD20; complicaciones asociadas a la reactivación del virus del papiloma humano (VPH) en alemtuzumab y fingolimod y algunas otras infecciones infrecuentes pero potencialmente fatales como criptococosis, nocardiosis o listeriosis.



ESTADO INMUNOLÓGICO BASAL Y VACUNACIÓN.

Evaluación inicial: antecedentes de enfermedades infecciosas y la presencia de infecciones latentes.

Necesidades vacunales - doble estrategia:

- Documentar los **antecedentes de vacunación** del paciente, con especial énfasis en gripe estacional, neumococo, COVID-19, virus de la hepatitis B (VHB), tétanos-difteria, VVZ y triple vírica.
- Realizar **serologías prevacunales** que incluyan los siguientes marcadores: HBsAg, antiHBc, AntiHBs, Ac sarampión, parotiditis y rubeola (mujeres en edad fértil), VVZ.

Títulos de anticuerpos bajos → Vacunación.

ESTADO INMUNOLÓGICO BASAL Y VACUNACIÓN.

Vacunas inactivadas : Seguras. los medicamentos con mayor poder inmunosupresor pueden reducir la efectividad .

- análogos del receptor de esfingosina-1-fosfato-1 (S1P) y los monoclonales de tipo anti-CD20, así como, alemtuzumab o cladribina
- Administrar mínimo 2 semanas antes de inicio de tto.

Vacunas vivas o atenuadas: NO pueden administrarse en pacientes inmunosuprimidos .

- Susceptibles a varicela o sarampión podrán recibir profilaxis posexposición específica si tienen un contacto de riesgo.
- Administrar mínimo 4 semanas antes de inicio de tto.

IMP: vacunación en fases tempranas, antes de inicio de tto.

ESTADO INMUNOLÓGICO BASAL Y VACUNACIÓN.

Vacunas inactivas

reducir la efectividad

- análogos de proteínas
- CD20, así como rituximab
- Administración intravenosa (infusión)

Vacunas vivas

- Suceptibilidad reducida
- Si tienen un sistema inmune debilitado (gripe, SARS-CoV-2).
- Administración intravenosa

Pacientes que ya reciben tto inmunosupresor:

Buscar el **momento ventana** para vacunar en función de la dinámica de repoblación de células B (generalmente **15-30 días antes de la siguiente infusión**)

Importancia de la vacunación en los convivientes y contactos estrechos (gripe, SARS-CoV-2).

IMP: vacunación en fases tempranas, antes de inicio de tto.

Tabla I. Vacunas recomendadas en pacientes con EM candidatos a tratamiento inmunosupresor

Vacuna	Tipo	Esquema vacunal	Indicaciones	
			Población general con EM	Subpoblaciones con EM
Antigripal	Inactivada Fraccionada o subunidades	Dosis única anual en temporada gripal	Anualmente en caso de inmunosupresión presente/futura o discapacidad significativa ^a	Embarazo: vacunar al inicio de temporada gripal, independientemente del trimestre de gestación ^b Pacientes de edad avanzada
Antineumocócica: • 13-PCV • 23-PPV	Inactivada	13-PCV: una dosis IM 23-PPV: una dosis IM al menos 2 meses después de 13-PCV y una dosis de refuerzo a los 5 años	En caso de inmunosupresión presente/futura o discapacidad significativa ^a	Pacientes de edad avanzada
Tétanos-difteria (dT) Tétanos-difteria-pertussis (dTpa)	Inactivada Toxoide	3 dosis IM (0,1, 6 meses) en pacientes <i>naive</i> Dosis de refuerzo en primovacunados	Mismas indicaciones que en la población general ^c	dTpa al final del 2.º y durante el 3.º trimestre. Repetir en cada embarazo ^b
Triple vírica (sarampión, rubeola y parotiditis)	Viva atenuada	2 dosis IM/SC separadas por 1 mes	Recomendada en pacientes seronegativos Completar la inmunización 4 semanas antes de inicio tratamiento IS ^d	En pacientes seronegativas, inmunizar en el posparto antes del inicio de tratamiento IS
Varicela	Viva atenuada	2 dosis IM/SC separadas por 1 mes	Recomendada en pacientes seronegativos Completar inmunización 4 semanas antes de inicio tratamiento IS ^d	En pacientes seronegativas, inmunizar en el posparto antes del inicio de tratamiento IS
Virus del papiloma humano	Inactivada recombinante	3 dosis IM a los 0, 2, y 6 meses	Considerar en pacientes que recibirán ALZ, análogos S1P, CLAD o anti-CD20, independientemente de la edad ^e	Asegurar inmunización completa en niños y niñas ^f

Herpes zóster	Inactivada recombinante	2 dosis IM separadas 2-6 meses	Considerar en mayores de 18 años que recibirán ALZ, análogos S1P, NTZ, CLAD o anti-CD20 ^g	Pacientes de edad avanzada, especialmente en caso de IS presente/futura ^h
Virus hepatitis B	Inactivada recombinante	3 dosis IM a los 0, 2, y 6 meses 4 dosis IM 0, 1, 2, y 6 meses para vacunas HBV con inmunidad reforzada ⁱ	Considerar en pacientes seronegativos de alto riesgo ^g , especialmente si previsión de tratamiento con terapias anti-CD20	Asegurar inmunización completa en niños y niñas ^f
SARS-CoV-2	Inactivada Recombinante mRNA Subunidades	2 dosis IM separadas 1 mes + dosis adicional en IS Valorar dosis de refuerzo	Mismas recomendaciones que la población general y población de alto riesgo ^h	Pacientes de edad avanzada Embarazadas

TRATAMIENTO DE LOS BROTES:

Tratar lo más precozmente posible tras el inicio de los síntomas.

CORTICOIDES:

una **megadosis de metilprednisolona** (MP) de **1 g/día durante 3-5 días** por vía intravenosa (IV), diluida en 250 cc de suero fisiológico, durante 1-3 horas, en pacientes sin/con FME (*seguida o no de prednisona oral a dosis decreciente*).

Efectos 2º temporales: sobre la salud mental (ansiedad, insomnio, depresión, confusión y agitación) y hiperglucemia en DM.

PLASMAFERESIS:

brotes refractarios a tratamiento esteroideo.
1 sesión cada 48h hasta un mínimo de 7.



FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

-**No** existe un tratamiento **curativo**. Existen varios fármacos aprobados para el tratamiento de la **EMRR** y el CIS.

-Sólo el **ocrelizumab** ha demostrado enlentecer la progresión de la discapacidad en formas **EMPP**

-↑fármacos disponibles - decisión terapéutica individualizada

Dos opciones terapéuticas:

- **Escalado**: fármaco de primera línea y escalar a un fármaco más eficaz en caso de mal control
- ↑**Inducción**, que consiste en el uso de fármacos de alta eficacia desde el inicio

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Fármacos de 1ª línea:

Interferón beta:

Primer fármaco aprobado.

Autorizado en embarazo y lactancia.

Efectos 2arios:

síndrome pseudogripal, las reacciones cutáneas en la zona de inyección, incremento de la espasticidad previa y la elevación de las enzimas hepáticas.

Leucopenia y depresión

Controles:

Analítica con **hemograma** y **función hepática**.

Tabla 1. Principales características de los interferones

Fármaco	Dosis/vía administración	Eficacia% reducción brotes	Eficacia conversión SCA a EM	Efectos secundarios comunes	Efectos secundarios graves
IFN-β1b	250 µg/48 horas Subcutáneo	34%	50%	Cuadro pseudogripal Lesiones cutáneas en zona de inyección Aumento de enzimas hepáticas Depresión	Toxicidad hepática rara
IFN-β1a	30 µg/semana Intramuscular	32% (18% toda la población)	44%	Igual, excepto no lesiones cutáneas	Igual
IFN-β1a	44 µg 3 dosis/ semana Subcutáneo	33%	24% con dosis 22 µg/semana	Igual	Igual
IFN-β1a pegilado	125 µg/2 semanas Subcutáneo o intramuscular	36%		Igual	Igual

IFN: interferón. SCA: síndrome clínico aislado. EM: esclerosis múltiple.

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Fármacos de 1ª línea:

Acetato de glatirámero (AG):

Considerado como el de **menos efectos adversos**.

Pocas interacciones: pacientes de edad avanzada, con comorbilidades o polifarmacia.

Autorizado en **embarazo y lactancia**.

Efectos 2arios: reacciones cutáneas locales, reacción post-inyección autolimitada.



Posología: 20mg/día vía subcutánea / 40mg subcutáneo 3 días/semana.

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Fármacos de 1ª línea:

Dimetilfumarato:

Embarazo: evaluar riesgo beneficio / Lactancia: evitar.

Efectos 2arios:

rubefacción y los síntomas gastrointestinales 1-4 semanas.

↓Linfopenia persistente - ↓LMP.

Controles:

Se recomienda hacer una determinación de **linfocitos** previo al inicio de tratamiento y una monitorización posterior **cada 3 meses**. Se aconseja la **retirada** del fármaco en casos de **linfopenia <500 mantenida durante más de 6 meses**



Posología: oral, 240mg 2 veces al día.

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Fármacos de 1ª línea:

Teriflunomida

Embarazo: efecto teratogénico.

Utilizado en pacientes *pediátricos*.

Efectos 2arios:

Infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones de orina, parestesias, diarrea, náuseas, afinamiento capilar, incremento de transaminasas, leucopenia y aumento de la tensión arterial.

Controles:

-**Transaminasas quincenales** durante los **primeros 6 meses**, posteriormente cada 2 meses. Suspender si >3 LSN.

-Hemogramas .

-Control TA.



Posología: oral, 14mg cada 24h.

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Fármacos de 2ª línea:

Fingolimod:

Primer fármaco oral de 2ª línea.

Utilizado en pacientes *pediátricos*.



Efectos 2arios:

Linfopenia e inmunosupresión leve, **efectos a nivel cardíaco** (bradicardia y bloqueosaurículo-ventriculares), oculares (edema de mácula) y aumenta el riesgo de infecciones víricas, incluidas la encefalitis herpética, la meningitis por criptococo y el zóster diseminado. ↓LMP.

Contraindicado si:

cardiopatía isquémica, fallo cardíaco, bloqueo aurículo-ventricular grado 2 tipo Mobitz II y grado 3, síndrome del seno enfermo, intervalo QTlargo o antiarrítmicos de clase Ia o III.

Posología: oral, 0.5mg día.

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Fármacos de 2ª línea:

Fingolimod:

Primer fármaco oral de 2ª línea.

Utilizado en pacientes *pediátricos*.



Efectos 2arios:

Linfopenia e inm
bloqueosaurícu
riesgo de infecc
por criptococo y

Controles:

-Valoración **oftalmológica** a los tres meses tras el inicio, **diabéticos** seguimientos anuales.

Controles **dermatológicos** (**carcinoma basocelular**).

dicardia y
umenta el
ningitis

Contraindicado si:

cardiopatía isquémica, fallo cardíaco, bloqueo aurículo-ventricular grado 2 tipo Mobitz II y grado 3, síndrome del seno enfermo, intervalo QT largo o antiarrítmicos de clase Ia o III.

Posología: oral, 0.5mg día

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Fármacos de 2ª línea:

Natalizumab:

Indicado en refractarios a tto previo y/o formas graves de evolución rápida.

Efectos 2arios:

Reacción postperfusión, reacción hipersensibilidad, inmunogenicidad (Ac anti natalizumab).

Infecciones oportunistas: encefalitis y meningitis por VHS y VVZ y **LMP**.



Posología: iv o sc, 300 mg cada 4 semanas.

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Fármacos de 2ª línea:

Natalizumab

Indicaciones

rápida

Efectos

Reacciones

anti-nauseas

Infecciones

Estratificación riesgo LMP:

-**Serologías** positivas frente al virus John Cunningham (VJC)

-Uso previo de inmunosupresores

-Tiempo de tratamiento mayor de 2 años.

Posología: iv o sc, 300 mg cada 4 semanas.

Anticuerpos anti virus JC

Anticuerpos negativos

0,1/1000 pacientes

Anticuerpos positivos

Exposición a natalizumab	Estimadores de riesgo de LMP por pacientes				
	Pacientes <u>sin inmunosupresor previo</u>				Pacientes con inmunosupresor previo
	Sin valor Índice de anticuerpos	Índice de anticuerpos $\leq 0,9$	Índice de anticuerpos $> 0,9 < 1,5$	Índice de anticuerpos $\geq 1,5$	
1-12 meses	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 meses	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 meses	2	0,2	0,8	3	4
37-48 meses	4	0,4	2	7	8
49-60 meses	5	0,5	2	8	8
61-72 meses	6	0,6	3	10	6

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Fármacos de 2ª línea:

Alemtuzumab

Efectos 2arios:

Alteraciones cutáneas (erupción cutánea, *herpes simple – profilaxis aciclovir*, urticaria, prurito), del SNC (cefalea, recaída de EM, parestesia) e infecciones (nasofaringitis, infecciones urinarias, respiratorias.).

Especial interés:

enfermedades **autoinmunes**: el 34% enfermedad **tiroidea**, el 2% púrpura trombocitopénica autoinmune y un 0,3% síndrome de Goodpasture.

Controles:

Determinación de **hormonas tiroideas** cada **3 meses**, hasta 4 años después de la última dosis.

Despistaje de **melanoma**.



Posología: vía intravenosa en dos cursos separados un año

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Fármacos de 2ª línea:

Cladribina:

Frec. Utilizado en CIS.

Embarazo: posible efecto teratógeno.



Efectos 2arios:

cefalea, nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y náuseas. / Reactivación TBC.

Dudoso ↑R neoplasias.

Controles:

-**hemograma** y **función hepática**, despistaje de tuberculosis, serologías de hepatitis B y virus varicela zóster

Posología: oral, 2 cursos de tratamiento anuales durante dos años

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Fármacos de 2ª línea:

Recientes:

-**Moduladores de S1P**: Siponimod, Ozanimod, Ponesimod. \approx *Fingolimod*
Receptores SPR1 tejido cardiaco.

- Oral 1 cada 24h.
- ↓Infecciones oportunistas.
- Ppal preocupación: **efecto rebote**.

-**Ofatumumab**: subcutánea, cada 4 semanas.

-**Diroximel fumarato**: \approx Dimetilfumarato, menos efectos secundarios.

Flushing / retirada del fármaco en casos de linfopenia <500 mantenida durante más de 6 meses

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Fármacos de 2ª línea:

Otras alternativas poco utilizadas:

- Rituximab, mitoxantrona, azatioprina...

En investigación:

-Inhibidores selectivos de las enzimas fosfodiesterasas-4, -10 y del factor inhibidor de la migración de macrófagos.

-Anticuerpos monoclonales intravenosos: contra la proteína HERV-W-Env (tipo IgG4), neutralizantes de la glicoproteína RGMa, monoclonales promotores de la remielinización como el opicinumab.

-Clemastina, metformina, simvastatina.



FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

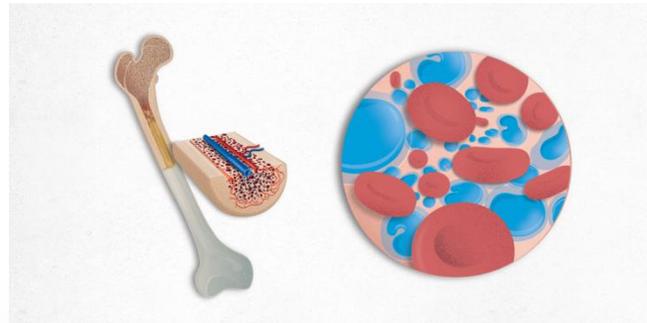
Fármacos de 2ª línea:

Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH):

EM muy agresiva que no responde.

Los pacientes que más se benefician de esta terapias son:

- menores de 45años
- duración de la enfermedad menor de 10años
- EMRR activa, discapacidad <5,5 (capaces de deambular).



TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

ESPASTICIDAD

Tto precoz evita deformidades.

Tratamiento rehabilitador de la espasticidad

Estiramientos, movimientos pasivos, estimuladores mecánicos por vibración, férulas nocturnas y aparatos de ortesis.

Tratamiento farmacológico

Baclofeno oral: inicio gradual (5 mg/8 horas) hasta alcanzar una dosis máxima de 75-125 mg/día, repartidos en 3-4 tomas.

Tizanidina: la dosis inicial es de 2 mg/día aumentando hasta una dosis habitualmente entre 12 y 24 mg/día, repartidos en 3 o 4 tomas con un máximo diario de 36 mg.

Benzodiazepinas: por su efecto sedante están indicados para evitar los espasmos nocturnos. Los más empleados son diazepam (10-20 mg/día), clonazepam (2-8 mg/día).

Gabapentina: la dosis recomendada es de 900 a 3600 mg/día. Puede mejorar el dolor que acompaña a la espasticidad.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

ESPASTICIDAD

Tto precoz evita deformidades.

Tratamiento rehabilitador de la espasticidad

Estiramientos, movimientos pasivos, estimuladores mecánicos por vibración, férulas nocturnas y aparatos de ortesis.

Tratamiento farmacológico

Dantrolene: indicado en pacientes confinados a una silla de ruedas que presenten importantes contracciones musculares. Se inicia con dosis de 25 mg/día hasta un máximo de 400 mg/día.

Canabinoides: se ha autorizado en su presentación en aerosol oral (2,7 mg de tetrahidocannabinol, 2,5 mg de cannabidiol). Requiere la administración de 4 a 10 inhalaciones/día con ajuste de dosis en base a respuesta y tolerancia.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

ESPASTICIDAD

Tto precoz evita deformidades.

Otros:

Toxina botulínica: se administra en músculos seleccionados (en dos o tres puntos) y requiere grandes dosis (100 a 200 U por músculo). Dura de 2 a 3 meses.

Baclofeno intratecal: espasticidad grave y simétrica, refractaria.

Cirugía de la espasticidad: como última opción. Técnicas 1) neuroquirúrgicas: neurectomías (del nervio obturador), rizotomías y mielotomías y 2) ortopédicas: tenotomías, alargamiento del tendón de Aquiles o artrodesis, inyección local con fenol o agentes neurolíticos.

Estimulación neurógena trascutánea eléctrica:

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

FATIGA

Empeoras: El calor, la fiebre, las infecciones, el ejercicio inadecuado, el estrés, los trastorno emocionales y la depresión.

Fármacos: baclofeno, diacepam, oxibutina, carbamacepina, interferones beta y mitoxantrona.

Tratamiento farmacológico:

Amantadina: es el fármaco más usado. La dosis habitual es de 100 mg a 200 mg/día. No suele administrarse por la tarde ya que puede provocar **insomnio**.

Inhibidores de la recaptación de serotonina: control específico de la fatiga en la EM con **fluoxetina** 20 mg/día, **paroxetina** 20 mg/día y **sertralina** 50 mg/día.

Modafinilo: especialmente cuando se asocia a somnolencia diurna. La dosis empleada es de 200 a 400 mg/día.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

FATIGA

Empeoras: El calor, la fiebre, las infecciones, el ejercicio inadecuado, el estrés, los trastorno emocionales y la depresión.

Fármacos: baclofeno, diacepam, oxibutina, carbamacepina, interferones beta y mitoxantrona.

Tratamiento no farmacológico:

Medios ortopédicos: ayuda en la marcha.

Rehabilitación: realizar un programa de ejercicio físico moderado (periodos de reposo).

Disminución de la temperatura corporal.

Conservación de la energía o economía del esfuerzo.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

TRASTORNO DE LA MARCHA:

- Fampridina 10 mg/2 veces al día.
- **Ejercicio físico, fisioterapia.**

ATAXIA Y TEMBLOR: propranolol, primidona, clonazepam, carbamazepina, levetiracetam

DISFUNCIÓN VESICAL:

Retención: alfa-bloqueantes(tamsulosina, doxazosina, fenoxibenzamina, nicergolina o prazosina)

Sd irritativo: antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina) o anticolinérgicos (tolterodina, oxibutinina o solifenacina). / Nicturia: desmopresina intranasal.

DISFUNCIÓN SEXUAL

DISFUNCION INTESTINAL (estreñimiento vs incontinencia).

SÍNTOMAS PSIQUIÁTRICOS.

DETERIORO COGNITIVO: Rehabilitación cognitiva / ↓Donepezilo.

Referencias bibliográficas:

- “Guía oficial de práctica clínica en Esclerosis Múltiple, NMO y MOGAD” en: <https://www.sen.es/profesionales/guias-y-protocolos>
- Sánchez-Velasco S, Midaglia L, Vidal-Jordana À, Castillo F, Horno R, Carreras E, Serrano B, Bosch M, Agustí A, Montalban X, Tintoré M. Fármacos modificadores de la enfermedad en la esclerosis múltiple durante la lactancia: revisión de la evidencia actual. *Rev Neurol* 2023;76 (01):21-30
- Vidal-de Francisco D, Rosa-Garrido C, Ruiz-de Arcos M, Romero-Villarrubia A, Romero-Tellado M, Alonso-Torres AM, Delgado-Gil V, Agüera E, Díaz-Sánchez M, Piñar-Morales R, Muñoz-Fernández C, Pacheco-Cortegana EM, Durán-Ferreras E, Arnal-García MC, Mendibe-Bilbao MM, Rodríguez-Antigüedad A. Planificación familiar en hombres y mujeres con esclerosis múltiple. Análisis del Registro Andaluz (2018-2022). *Rev Neurol* 2023;76 (12):377-383
- Barboza A, Sinay V, Alonso R, Carnero-Contentti E, Hryb J, Silva B, Tavolini D, Ysraelit MC, Correale J. Comorbilidades en la esclerosis múltiple y su influencia en la elección del tratamiento. *Rev Neurol* 2024;78 (06):157-170
- Maia C, Costa A, Abreu P, Sá MJ. Causas de hospitalización en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2019;68 (06):229-235
- Pérez-Carmona N, Fernández-Jover E, Pérez-Sempere A. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. *Rev Neurol* 2019;69 (01):32-38
- Prevalencia e impacto de las comorbilidades en pacientes con esclerosis múltipleS. Cárdenas-Robledo, S. Otero-Romero, X. Montalban, M. Tintoré
- Meca-Lallana V, Rodríguez-Antigüedad A, Llaneza M, Meca-Lallana JE. Determinación plasmática de neurofilamentos como biomarcador en la esclerosis múltiple: conclusiones del foro EMotion. *Rev Neurol* 2021;73 (03):101-110
- Guijarro-Castro C, Sánchez-Zapardiel E, Muñoz D, Fernández Ó, Leyva L, Castro-Panete MJ, Picón-Muñoz C, Talise M, Martínez-Feito A, Paz-Artal E. Mes de nacimiento, HLA-DRB1 y riesgo de esclerosis múltiple en la descendencia. *Rev Neurol* 2016;63 (05):201-205

MUCHAS GRACIAS

