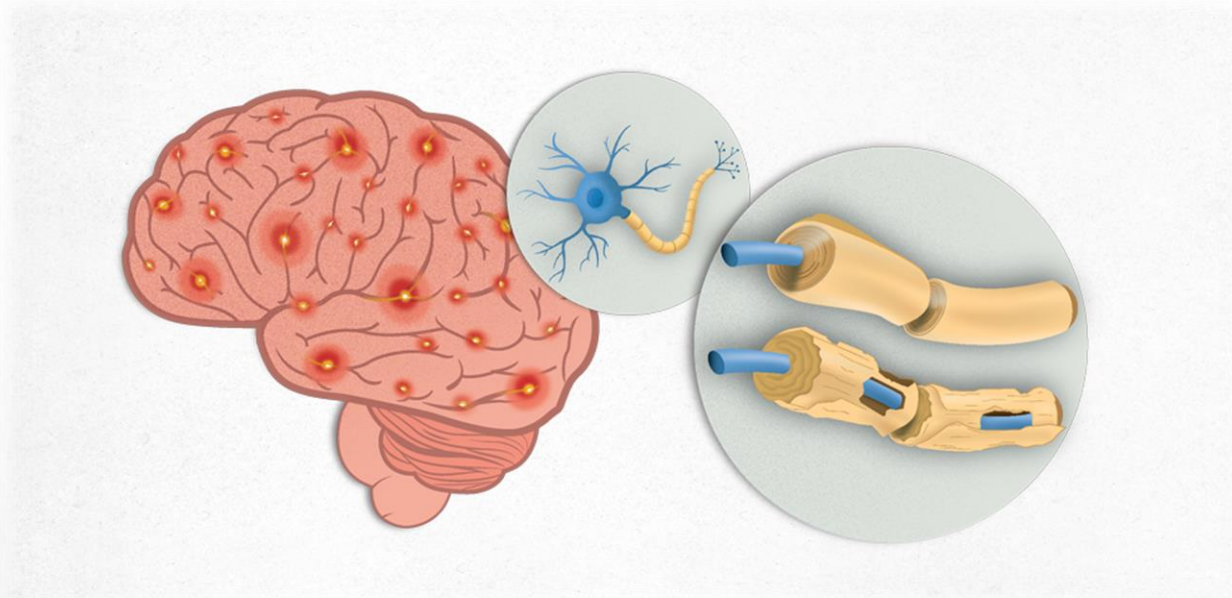


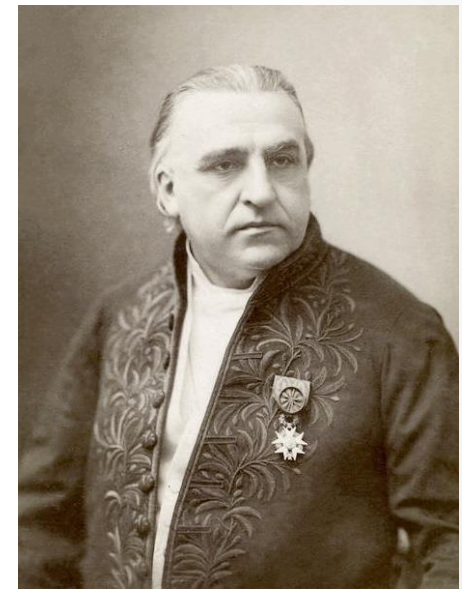
# ESCLEROSIS MÚLTIPLE



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.

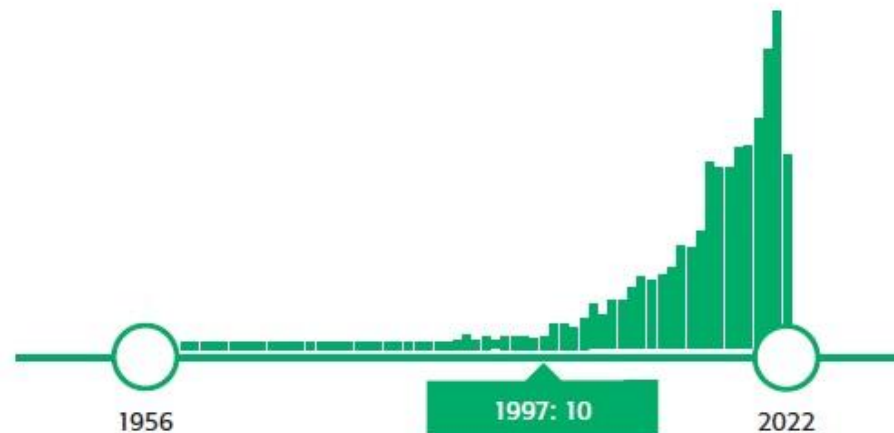


Figura 1. Publicaciones españolas en esclerosis múltiple indexadas en PubMed.

# ¿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.

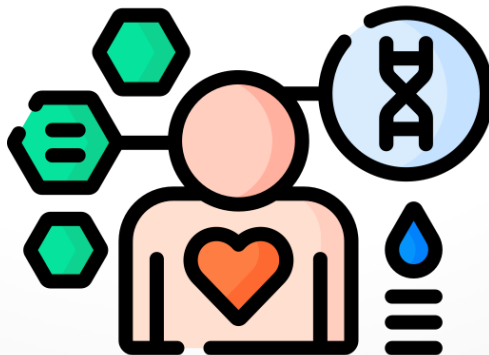


# ¿De qué hablamos?

## 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.

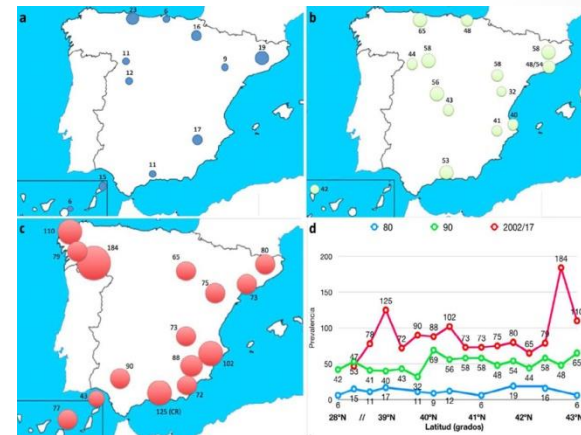
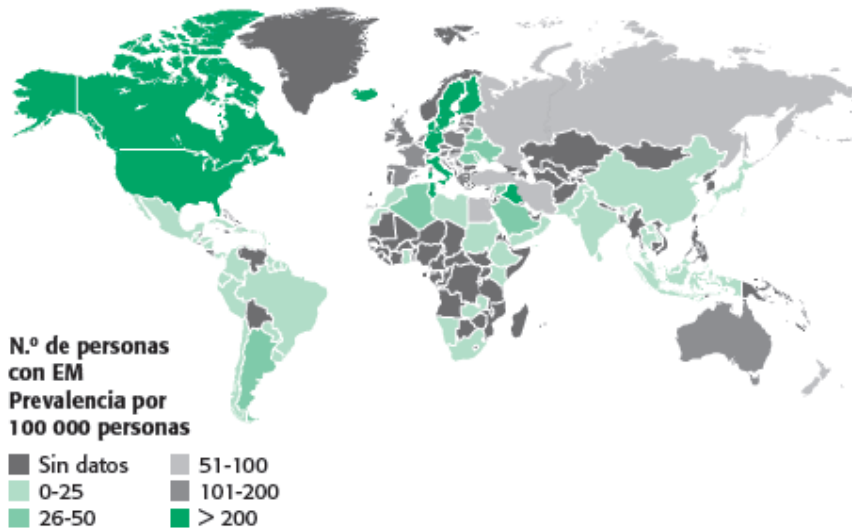
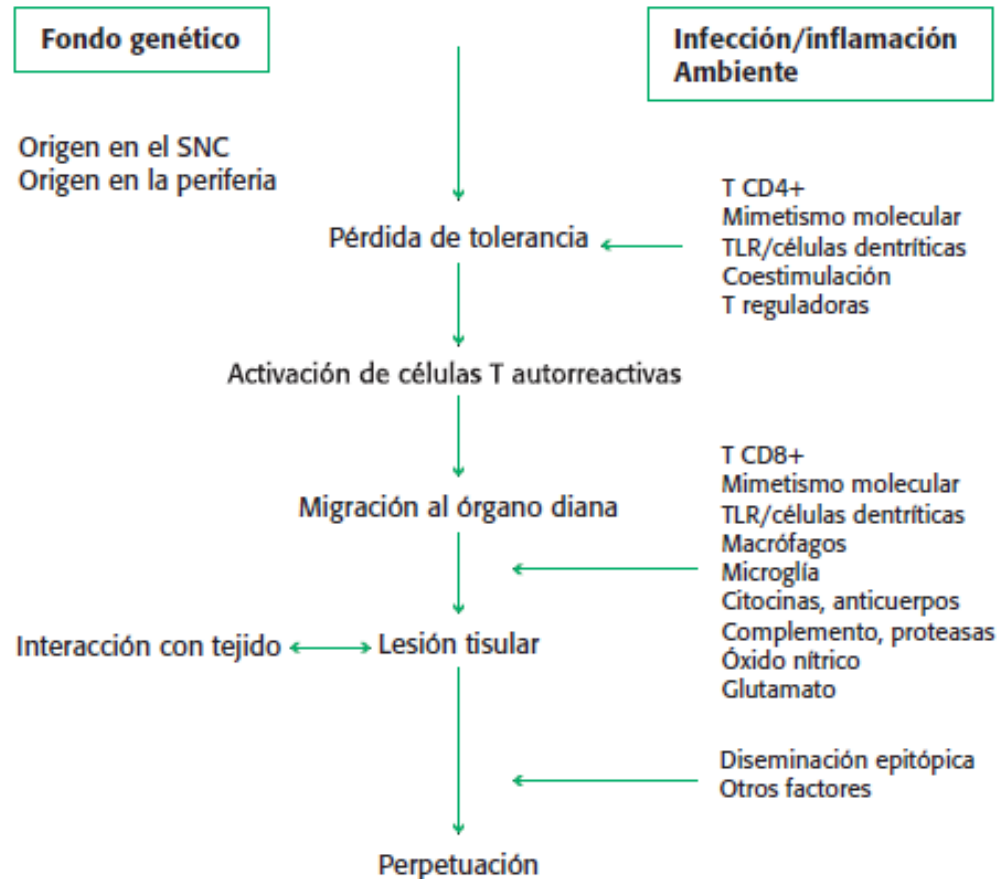


Figura 1. Mapa que muestra la variación geográfica en la prevalencia de la EM (MS ATLAS 2020).



# 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




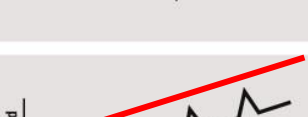
# FORMAS DE PRESENTACIÓN

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

|   |   |   |
|---|---|---|
| <b>EM remitente recurrente (EMRR)</b><br>Aproximadamente al 85% de las personas que padecen EM se les diagnostica inicialmente la EMRR.   | Se caracteriza por ataques claramente definidos de empeoramiento de la función neurológica (recidivas) seguidos de períodos de recuperación parcial o completa (remisiones) durante los cuales no se produce progresión de la enfermedad. |    |
| <b>EM primaria progresiva (EMPP)</b><br>Aproximadamente al 10% de las personas que padecen EM se les diagnostica inicialmente la EMPP.  | Se caracteriza por un empeoramiento gradual de la función neurológica desde el principio, sin recidivas o remisiones diferentes. La tasa de progresión puede variar con el tiempo, con mesetas ocasionales y mejorías menores temporales. |   |
| <b>EM secundaria progresiva (EMSP)</b><br>Antes de que las terapias modificadoras de la enfermedad estuvieran disponibles, aproximadamente el 50% de las personas con EMRR desarrollaban EMSP en un periodo de 10 años. | Tras un periodo inicial de EMRR, muchas personas presentan un curso de enfermedad secundaria progresiva en el que la enfermedad empeora más gradualmente, con o sin brotes ocasionales, recuperaciones menores (remisiones) o mesetas.    |  |
| <b>EM progresiva recurrente (EMPR)</b><br>Aproximadamente al 5% de las personas que padecen EM se les diagnostica EMPR.   | Se caracteriza por una actividad de la enfermedad que empeora gradualmente sin remisiones, y ataques ocasionales pero evidentes (recidivas) de deterioro de la función neurológica.   |  |

# 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 remisión).

- Grado variable de síntomas

-Pueden presentarse en una o varias partes del cuerpo o en una combinación de ellas. Los síntomas se desarrollan en horas o días.

Evolución a **EMSP**:

-A los 20 años: 50%.  
-75a: >60%.

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

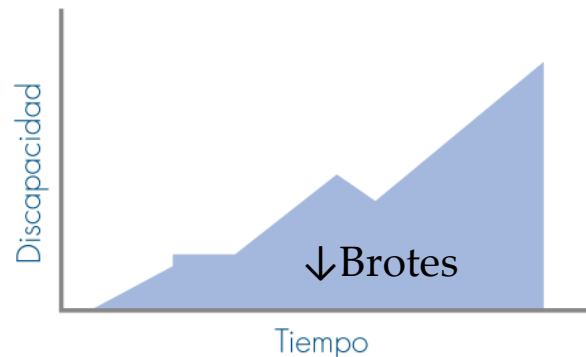
| Síntomas      | SDA (%) | En la evolución (%) |
|---------------|---------|---------------------|
| Visuales      | 50-53   | 100                 |
| Motores       | 40-45   | 85-95               |
| Sensitivos    | 40-43   | 85-95               |
| Cerebelosos   | 20-25   | 80-85               |
| 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.

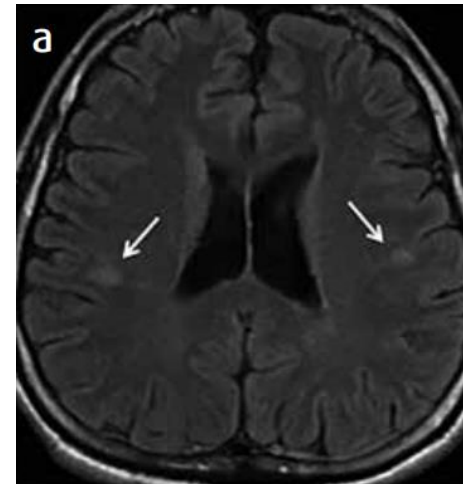


# FORMAS DE PRESENTACIÓN

## Síndrome clínico aislado (CIS).



## Síndrome radiológico aislado (RIS).



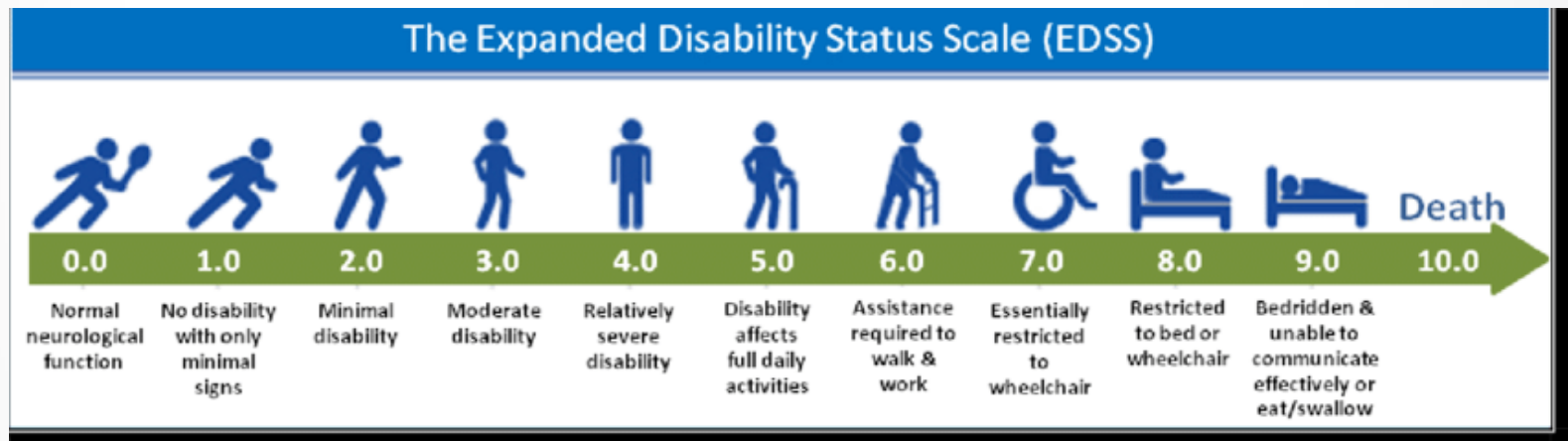
Fase preclínica?

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

# FORMAS DE PRESENTACIÓN

## DISCAPACIDAD GRAVE (EDSS $\geq 6$ ) *Expanded disability status scale*

Se estima que la mitad de los pacientes con EM alcanzan una discapacidad de  $\geq 6$  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  $\geq 1$  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**.

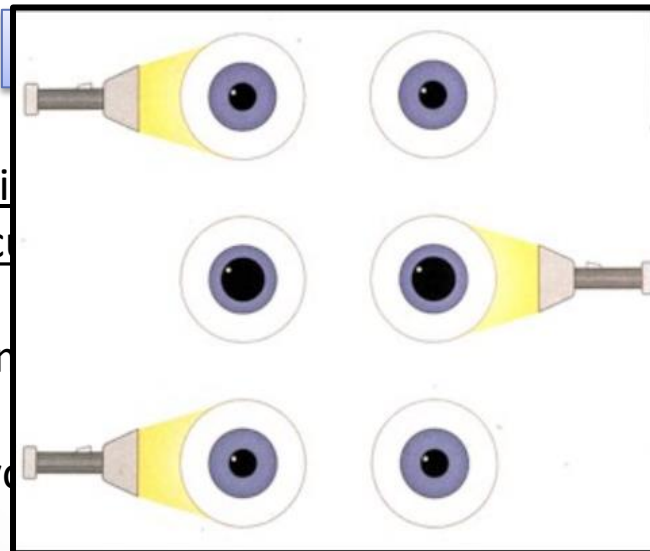
**Formas progresivas:** un deterioro progresivo acumulando discapacidad.

## -↑**Neuritis óptica:**

Pérdida subaguda de visión  
con los movimientos oculares

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).



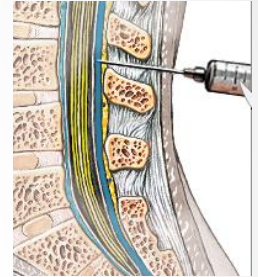
# DIAGNÓSTICO:

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



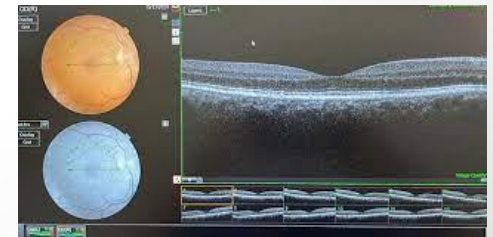
*-Índice de IgG elevado que traduce inflamación intratecal, aunque es menos sensible que las BOC.*

-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.



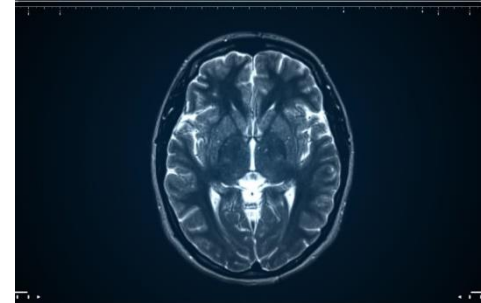
**Resonancia magnética (RMN).**



# 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

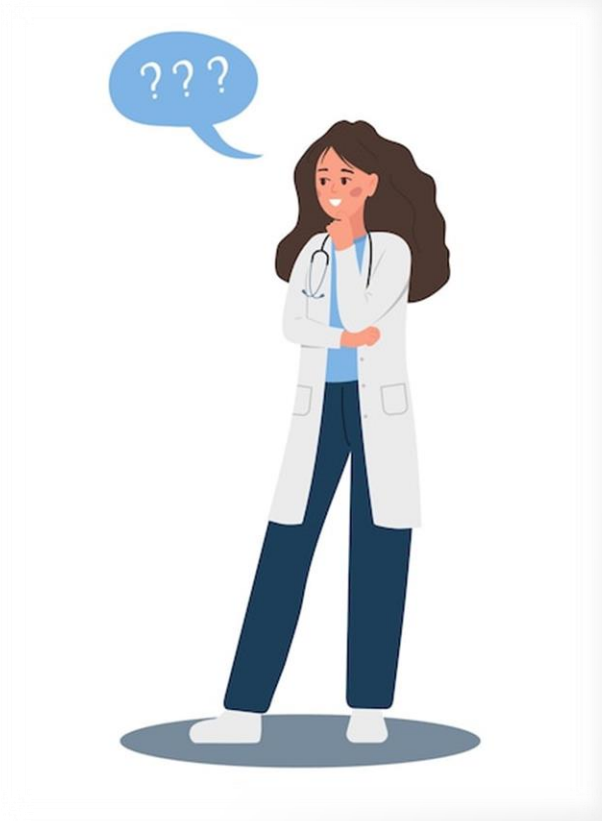
- Diseminación en **ESPACIO**:
  - $\geq 2$  brotes con afectación de distintas áreas.
  - RMN: Lesiones hiperintensas en T2 en dos o más localizaciones típicas
- Diseminación en **TIEMPO**:
  - $\geq 2$  brotes separados en el tiempo
  - RMN: presencia simultánea de lesiones con y sin captación de contraste, 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"> <li>• Ninguno</li> </ul>  |
| ≥ 2 recaídas   | 1†   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguno</li> </ul>  |
| ≥ 2 recaídas   | 1  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseminación en <b>espacio</b> demostrado por un <u>nuevo brote</u> que involucre un sitio diferente en el SNC <b>o</b> por <u>RM</u> (ver reverso de la tarjeta)</li> </ul>  |
| 1 recaída  | ≥ 2  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseminación en <b>tiempo</b> demostrado por un <u>nuevo brote</u> <b>o</b> por <u>RM</u></li> <li>• LCR con <u>bandas oligoclonales</u> por técnica de isoelectroenfoque</li> </ul>  |
| 1 recaída (síndrome clínico aislado -SCA-)   | 1  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseminación en <b>espacio</b> demostrado por un <u>nuevo brote</u> que involucre un sitio diferente en el SNC <b>o</b> por <u>RM</u></li> <li>• Diseminación en <b>tiempo</b> demostrado por un <u>nuevo brote</u> <b>o</b> por <u>RM</u></li> <li>• LCR con <u>bandas oligoclonales</u> por técnica de isoelectroenfoque</li> </ul>                               |
| Primaria Progresiva<br>≥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"> <li>• ≥ 1 lesión hiperintensa en T2<sup>1</sup> característica para EM en ≥ 1 área del SNC (periventricular, cortical/yuxtacortical o infratentorial)</li> <li>• ≥ 2 lesiones hiperintensas en T2<sup>1</sup> en la médula espinal</li> <li>• LCR con bandas oligoclonales por técnica de isoelectroenfoque</li> </ul> |

†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

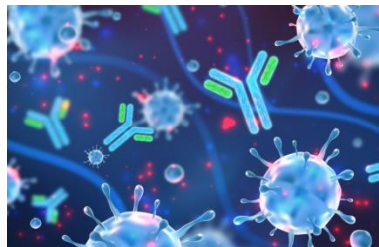
|                       |  |
|-----------------------|--|
| <b>Genéticas</b>      | Malformación cerebrovascular, vasculopatía cerebroretinal hereditaria, paraparesis espástica hereditaria, degeneración espinocerebelosa, enfermedad por depósitos lisosomales, enfermedad mitocondrial, deficiencia nutricional, acidemia orgánica, enfermedad de los peroxisomas, enfermedad de Wilson, |
| <b>Infecciosas</b>    | Infecciones por virus, incluyendo la rubeóla, polio, HIV y herpes<br>Infecciones bacterianas, incluyendo las producidas por <i>Brucella</i> y espiroquetas   |
| <b>Inflamatorias</b>  | Enfermedad de Behcet, enfermedad colágeno-vascular, miastenia grave, sarcoidosis del sistema nervioso  |
| <b>Metabólicas</b>    | Deficiencia de vitamina B12, deficiencia de ácido fólico, deficiencia de vitamina E  |
| <b>Neoplásicas</b>    | Linfoma intravascular, cáncer metastásico, síndrome paraneoplásico, tumor cerebral primario  |
| <b>Estructurales</b>  | Quiste aracnoideo, aracnoiditis, malformación de Arnold-Chiari, espondilosis o hernia de disco, malformación vascular, siringomielia   |
| <b>Vasculares</b>     | Síndrome antifosfolípido, CADASIL, enfermedad de Eale, enfermedad cerebrovascular, vasculopatía retrococlear de Susa, migraña, vasculitis  |
| <b>Intoxicaciones</b> | Oxido nitroso, mielolisis pontina central, leucoencefalopatía post-quimioterapia, mielopatía por radiación, toxicidad por cloroquinol con mielopatía subaguda y neuritis óptica, tricloroetileno   |
| <b>Miscelánea</b>     | 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
- Administración intravenosa (infusión)

## Vacunas vivas

- Suceptibilidad
- tienen un efecto
- Administración

### 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<br>Fraccionada o subunidades | Dosis única anual en temporada gripal  | Anualmente en caso de inmunosupresión presente/futura o discapacidad significativa <sup>a</sup>                           | Embarazo: vacunar al inicio de temporada gripal, independientemente del trimestre de gestación <sup>b</sup><br>Pacientes de edad avanzada |
| Antineumocócica:<br>• 13-PCV<br>• 23-PPV                   | Inactivada                              | 13-PCV: una dosis IM<br>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 <sup>a</sup>                                      | Pacientes de edad avanzada  |
| Tétanos-difteria (dT)<br>Tétanos-difteria-pertussis (dTpa) | Inactivada<br>Toxoide                   | 3 dosis IM (0,1, 6 meses) en pacientes <i>naive</i><br>Dosis de refuerzo en primovacunados                           | Mismas indicaciones que en la población general <sup>c</sup>  | dTpa al final del 2.º y durante el 3.º trimestre.<br>Repetir en cada embarazo <sup>b</sup>  |
| Triple vírica (sarampión, rubeola y parotiditis)           | Viva atenuada                           | 2 dosis IM/SC separadas por 1 mes  | Recomendada en pacientes seronegativos<br>Completar la inmunización 4 semanas antes de inicio tratamiento IS <sup>d</sup> | 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<br>Completar inmunización 4 semanas antes de inicio tratamiento IS <sup>d</sup>    | 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 <sup>e</sup>     | Asegurar inmunización completa en niños y niñas <sup>f</sup>  |

|                   |  |   |  |  |
|-------------------|--|---|--|--|
| 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 <sup>g</sup>                                 | Pacientes de edad avanzada, especialmente en caso de IS presente/futura <sup>h</sup> |
| Virus hepatitis B | Inactivada recombinante                  | 3 dosis IM a los 0, 2, y 6 meses<br>4 dosis IM 0, 1, 2, y 6 meses para vacunas HBV con inmunidad reforzada <sup>i</sup> | Considerar en pacientes seronegativos de alto riesgo <sup>g</sup> , especialmente si previsión de tratamiento con terapias anti-CD20 | Asegurar inmunización completa en niños y niñas <sup>f</sup>                         |
| SARS-CoV-2        | Inactivada Recombinante mRNA Subunidades | 2 dosis IM separadas 1 mes + dosis adicional en IS<br>Valorar dosis de refuerzo   | Mismas recomendaciones que la población general y población de alto riesgo <sup>h</sup>  | 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<br>Subcutáneo                  | 34%                            | 50%                          | Cuadro pseudogripal<br>Lesiones cutáneas en zona de inyección<br>Aumento de enzimas hepáticas<br>Depresión | Toxicidad hepática rara    |
| IFN-β1a          | 30 µg/semana<br>Intramuscular                  | 32%<br>(18% toda la población) | 44%                          | Igual, excepto no lesiones cutáneas  | Igual                      |
| IFN-β1a          | 44 µg 3 dosis/semana<br>Subcutáneo             | 33%                            | 24% con dosis 22 µg/semana   | Igual  | Igual                      |
| IFN-β1a pegilado | 125 µg/2 semanas<br>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 2años.

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 <b>inmunosupresor</b> 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:

## Ocrelizumab:

Único que ha demostrado eficacia en las **formas progresivas**.

## Efectos 2arios:

↑R neoplasias.

-Infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, gripe, disminución de IgM y reacciones post perfusión.

## Controles:

- Hemogramas y función hepática.



Posología: perfusión iv cada 6 meses

# 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

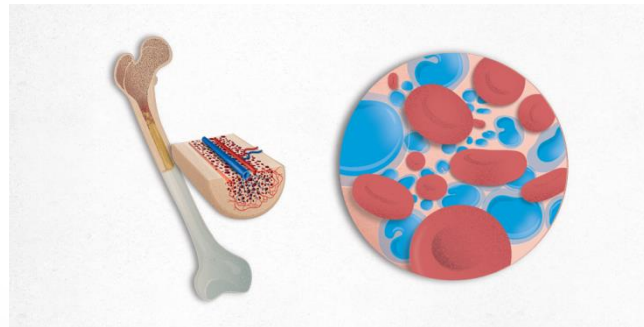
Fármacos de 2ª línea:

## 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

