



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINNTZA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Avances en el tratamiento de la esclerosis múltiple

Autor/a:
Laura Larrín Colino

Director/a:
Almudena Ramos Uriarte

© 2022, Laura Larrín Colino

Leioa, 26 de abril de 2022

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría mostrar mi más sincero agradecimiento a la Dra. Almudena Ramos Uriarte, directora del presente trabajo, por su dedicación, por su tiempo empleado aun cuando ni lo tenía y, sobre todo, por sus palabras de aliento.

Este trabajo pone el broche final a la etapa de mayor aprendizaje, superación y crecimiento de mi vida. Llegar hasta aquí no hubiera sido posible sin el apoyo de mis amigos, tanto de los que se encuentran a kilómetros como de los que Bilbao me ha regalado. Gracias por estar presentes en los momentos buenos y hacer que los malos fuesen más livianos.

Y, por supuesto, gracias a toda mi familia. Desde que decidí emprender este camino no habéis dudado ni un solo segundo en que lograría mi sueño. Gracias por confiar en mí, por haber sido un apoyo constante y por ser mi mayor chute de energía cuando más lo he necesitado. En concreto quisiera agradecer a mis abuelos, Maruja, Antonio, Celia y Juan, todo lo que me han dado, sus mimos y su amor incondicional; ahora es mi turno, es el momento de cuidaros yo a vosotros. Gracias a mi hermana por aguantarme y regalarme momentos únicos de risa y felicidad; Lorena, eres la mejor compañera de viaje que jamás pude desear. Y por último, a mi padre, por darme las alas para volar y nunca dejarme caer, y en especial a mi madre, luchadora y resiliente donde las haya, por sus ánimos, su entrega y por ser el motor de absolutamente todo.

A todos vosotros, gracias de corazón.

ABSTRACT

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica, autoinmune y desmielinizante del sistema nervioso central. Se trata de una patología de carácter degenerativo definida por un daño axónico y neuronal irreversible cuya prevalencia e incidencia se encuentra en aumento. Debido a su enorme impacto socioeconómico y a las limitaciones causadas en el paciente, se plantea la necesidad de hallar un tratamiento eficaz y capaz de influir positivamente en todos los aspectos personales del enfermo. Por este motivo, se destina esta revisión bibliográfica al análisis de la eficacia de las diferentes estrategias terapéuticas aprobadas, desestimadas o en fase experimental actualmente, principalmente para la modalidad remitente recurrente por ser la más frecuente. Pese a la ausencia de una cura definitiva (o al menos por el momento), es evidente la apuesta clara por un tratamiento integral y multidisciplinar que combine la rehabilitación con fármacos como pueden ser las innovadoras terapias modificadoras de la enfermedad (TME), con el objetivo de lograr el mayor grado de bienestar y la ansiada NEDA (*no evidence of disease activity*).

ABREVIATURAS

aHSCT	Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas
BHE	Barrera hematoencefálica
BTK	Tirosina kinasa de Bruton
CIS	Clinically isolated syndrome
EM	Esclerosis múltiple
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
EMRR	Esclerosis múltiple remitente recidivante
EMPP	Esclerosis múltiple primariamente progresiva
EMSP	Esclerosis múltiple secundariamente progresiva
FDA	Food and Drug Administration
HLA	Human leukocyte antigen
IFN	Interferón
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LMP	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
ME	Médula espinal
MPO	Mieloperoxidasa
NEDA	No evidence of disease activity
RIS	Radiologically isolated syndrome
RMN	Resonancia magnética nuclear
SCA	Síndrome clínicamente aislado
SEDM	Terapia de señales electromagnéticas pulsadas y transmitidas de manera dieléctrica monopolar
SNC	Sistema nervioso central
SRA	Síndrome radiológicamente aislado

S1P	Esfingosina-1-fosfato
TENS	Estimulación eléctrica nerviosa transcutánea
TME	Terapia modificadora de la enfermedad
VEB	Virus de Epstein-Barr
VJC	Virus John Cunningham

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	11
3. MATERIAL Y MÉTODOS	12
4. RESULTADOS	15
4.1. MANEJO DE LOS SÍNTOMAS	15
4.2. ¿QUÉ HACER ANTE UN BROTE DE EM?	19
4.3. TERAPIAS MODIFICADORAS DE LA ENFERMEDAD	21
4.3.1. Objetivos del tratamiento	21
4.3.3. Líneas de tratamiento disponibles	22
4.3.4. Terapia farmacológica dirigida según la modalidad de EM	27
4.3.5. Indicaciones para cambiar o suspender el tratamiento	28
4.4. TERAPIAS EMERGENTES	29
4.4.1. Tratamientos desestimados	31
5. DISCUSIÓN	33
6. CONCLUSIONES	39
7. BIBLIOGRAFÍA	40

1. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica y autoinmune del sistema nervioso central (SNC). Se caracteriza por la aparición de áreas multifocales de desmielinización que afectan tanto a la sustancia blanca como a la sustancia gris del encéfalo y de la médula espinal (ME) ^{1,2}. Las lesiones desmielinizantes asocian inflamación, gliosis reactiva y degeneración axónica ¹. Este hecho define a la EM como una patología degenerativa a causa del daño axónico y neuronal irreversible ³.

Los individuos principalmente afectados suelen ser adultos jóvenes entre la segunda y cuarta década de la vida, y es de dos a tres veces más común en mujeres que en hombres, en una proporción 2-3:1. Sin embargo, el debut en lactantes o en pacientes de más de 60 años es excepcional ^{1,4}.

En los últimos años se ha observado un aumento de las tasas de incidencia y prevalencia de la enfermedad, en parte debido al avance de la medicina y a una mejora en el diagnóstico, de modo que ha permitido el reconocimiento de casos en una etapa más precoz. En la actualidad, alrededor de más de 2,5 millones de personas en el mundo padecen esta enfermedad ⁵. La incidencia anual de EM varía según la localización y oscila entre 1,5 y 11/100.000 personas ¹. En Europa, se estima un número de casos superior a 700.000 aproximadamente ⁵. En España, cerca de 55.000 personas sufren la enfermedad, 2.700 de ellas residentes en el País Vasco ⁶. A nivel nacional, la prevalencia se sitúa en 120 casos por cada 100.000 habitantes y se calcula una incidencia de 4 casos por cada 100.000 habitantes ⁷.

Tras los traumatismos, es la segunda causa más frecuente de discapacidad neurológica en los adultos jóvenes ^{1,8}. Se trata de una entidad con un enorme impacto socioeconómico ⁹. Es tanta la repercusión que ejerce sobre el enfermo, que influye negativamente tanto en la vida personal como laboral del paciente, impidiendo trabajar hasta a dos tercios de las personas que la padecen ¹. Asimismo, se ha convertido en uno de los trastornos más caros para el sistema sanitario debido a su frecuencia, a las necesidades de cuidado y a los costes del tratamiento ^{1,3,8}. Se ha calculado que el coste anual de la EM en Estados Unidos asciende aproximadamente a 10 billones de dólares ².

Aunque su origen continúa siendo un enigma, la evidencia sugiere que probablemente un factor ambiental de etiología desconocida sea el responsable de inducir una respuesta anómala celular en individuos genéticamente predispuestos ⁴. De este modo, individuos que presenten antecedentes familiares de primer grado afectados por EM tienen un riesgo incrementado a un 2-4% de desarrollar la enfermedad, en comparación con el 0,1% de la población general ². Además, la concordancia entre gemelos monocigóticos es del 30-50% ². Los estudios revelan la existencia de una susceptibilidad poligénica ¹⁰ en la que se hallan implicadas más de 200 variantes génicas ². Sin embargo, el que con mayor frecuencia aparece involucrado en el desarrollo de la EM es el haplotipo DRB1*1501 perteneciente a la región de la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad o *human leukocyte antigen* (HLA) localizado en el cromosoma 6 de la especie humana. Portadores de este alelo (HLA DRB1*1501) presentan un riesgo tres veces superior de padecer EM ¹¹.

La supuesta influencia ambiental se basa principalmente en la localización a nivel del globo terráqueo. La prevalencia es mayor conforme avanza la distancia respecto a la línea del Ecuador. De esta manera, la incidencia aumenta en zonas geográficas de clima templado ² y en personas de raza blanca ¹¹. De hecho, es más habitual en poblaciones norteamericanas y del norte de Europa. Por el contrario, la prevalencia es sustancialmente menor en áreas del África subsahariana y del este asiático ⁹.

En relación con las infecciones, el principal candidato como factor etiológico desencadenante de EM es el virus de *Epstein-Barr* (VEB). Un reciente artículo, publicado por la revista *Science* el pasado mes de enero de 2022, establece la conexión entre ambos. Mediante un estudio longitudinal realizado a una cohorte de más de 10 millones de militares de EE.UU. en servicio activo, Bjornevik y su equipo analizaron la incidencia de EM en sujetos infectados previamente por VEB y en sujetos no infectados. Los resultados muestran un riesgo 32 veces superior de desarrollar esta patología 15-20 años más tarde de sufrir mononucleosis infecciosa por VEB, y no por otro agente viral, al permanecer el virus de forma latente en los linfocitos B del huésped. Por tanto, estos hallazgos brindan datos convincentes de que la infección por VEB precede a la enfermedad y sugieren el virus como una

causa principal y no una consecuencia directa de EM; pues no todos los individuos analizados llegaron a desarrollar la enfermedad ¹².

Además, varios estudios asocian un aumento del riesgo de sufrir esta patología con el consumo de tabaco, el déficit de vitamina D y la obesidad, entre otros factores ^{1,4}.

Cuando se desencadena la enfermedad, la ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE) provoca la migración de células del sistema inmune desde la periferia hacia el interior del SNC ¹³. Entre dichas células se hallan macrófagos, linfocitos T (principalmente linfocitos Th1 y Th17) y linfocitos B ¹⁴. En consecuencia, se secretan citocinas que activan toda una cascada de eventos fisiopatológicos iniciados por una gran inflamación que conlleva a la desmielinización y neurodegeneración ¹⁴. La inflamación, presente desde fases incipientes de la enfermedad, aparece cuando las células de la microglía proliferan y se activan ^{12,15}. Uno de los posibles mecanismos descritos implicados en la activación de dichas células y de los macrófagos es el incremento de la actividad de la mieloperoxidasa (MPO); pues esta enzima perpetúa la cascada inflamatoria y, por tanto, el daño neurológico ¹³. La activación de la microglía destruye los oligodendrocitos, células responsables del mantenimiento y producción de la mielina de los axones de las neuronas del SNC ¹⁵, lo que implica la desmielinización de los propios axones ¹³. Es más, la pérdida de oligodendrocitos confiere a las neuronas una mayor susceptibilidad frente a los procesos inflamatorios, y por ello, una lesión axonal mayor ¹⁵.

Sin embargo, la activación de la microglía no sólo interviene en la inflamación y la desmielinización, sino que también conduce a una disfunción mitocondrial por la elevación de las concentraciones de sodio intracelular ^{13, 15}. A su vez, el acúmulo de este ion genera un incremento de las concentraciones de calcio intracelular. Todo ello origina un estrés oxidativo celular, con lo que aumenta la producción de radicales libres como el óxido nítrico, y finalmente, un daño axonal ¹⁶.

Por otro lado, los astrocitos desempeñan una función dual en la patogénesis de la EM. Participan directamente en la inflamación del SNC, promoviéndola o limitándola, al interactuar con los linfocitos Th17 y modular la permeabilidad de la BHE mediante la producción de citocinas. Al mismo tiempo, favorecen la migración, proliferación y diferenciación de células precursoras de oligodendrocitos, lo que

propicia la remielinización del SNC ¹⁷. Además, la evidencia demuestra que el estrógeno induce una respuesta antiinflamatoria sobre los astrocitos junto con un efecto neuroprotector al incrementar la recaptación del glutamato en la sinapsis neuronal. Este hecho disminuye la muerte neuronal causada por la excitotoxicidad inducida por el glutamato y, por tanto, la severidad de la EM ¹⁷.

En definitiva, células del sistema inmune innato como son la microglía y los macrófagos participan en las lesiones de la EM junto con los linfocitos T y B, causando un daño neuroinflamatorio sobre el tejido neuronal ¹⁴. Así pues, la formación de lesiones o placas compuestas por células que residen en el SNC y células del sistema inmune son la principal característica de la EM (**Figura 1 de Anexos**).

Generalmente, la EM se encuentra asociada a toda una constelación de síntomas, los cuales pueden presentarse de forma aislada o aparecer combinados entre sí ¹⁸. La sintomatología está determinada según el lugar del SNC en el que se encuentren presentes las lesiones; lo que explica la heterogeneidad de las manifestaciones. Algunos de los lugares predilectos de las lesiones son las áreas periventriculares, el nervio y quiasma óptico, el tronco cerebral, los pedúnculos cerebelosos y la ME ⁴. Por consiguiente, dentro de la gran variabilidad clínica, los pacientes podrán experimentar alteraciones de la sensibilidad (77%) y motoras (90%), ambas con predominio de extremidades inferiores ⁴. Las alteraciones de la sensibilidad afectan al haz espinotalámico y de los cordones posteriores en forma de parestesias o acorchamiento del tronco o de los miembros junto con hipoestesia táctil, térmica, dolorosa y/o disminución de la sensibilidad profunda, posicional y vibratoria ⁴. La espasticidad, de predominio nocturno o matutino ¹⁸, es la alteración motora más común; junto con la debilidad, la paresia de extremidades y los reflejos osteotendinosos exaltados. Las alteraciones cerebelosas conllevan a disartria, temblor cinético, ataxia e inestabilidad de la marcha ^{4,18}. Con menor frecuencia aparecen alteraciones visuales como la neuritis óptica, el nistagmo o la diplopía; alteraciones del estado de ánimo como la depresión (50%); deterioro cognitivo (40-65%) caracterizado por la disminución de la velocidad de procesamiento, la atención, la memoria y las funciones ejecutivas; alteraciones de la esfera sexual (50-80%) definidas por la disminución de la libido en ambos sexos, anorgasmia y reducción de

la lubricación vaginal en mujeres, e impotencia y dificultad para la eyaculación en hombres; y alteración de los esfínteres (50%) siendo frecuente la urgencia vesical y el estreñimiento ^{4,18}. Otro de los trastornos más comunes de presentación temprana en pacientes con EM es la fatiga (80-90%), la cual se exagera con el calor y puede llegar a resultar muy invalidante. Además, el 45-80% de los enfermos padecen dolor por neuralgia del trigémino, lumbalgia y signo de Lhermitte ^{4,18}. Este último definido por la aparición de una descarga eléctrica descendente al flexionar el cuello si la lesión cordonal se localiza a nivel cervical ⁹. Al menos en el 50% de los pacientes el dolor es de carácter crónico. De modo que genera un gran impacto negativo en el paciente, reduciendo, por tanto, su calidad de vida ¹⁹.

Debido al curso variable que posee esta enfermedad, la EM se puede clasificar fenotípicamente en varios tipos: esclerosis múltiple remitente-recidivante (EMRR), esclerosis múltiple progresivamente secundaria (EMPS) y esclerosis múltiple progresivamente primaria (EMPP). Además, de acuerdo con una nueva clasificación, la EMRR puede ser activa o inactiva; mientras que las formas EMPS y EMPP además de tipificarse en activas o inactivas, se subdividen según presenten progresión o no. De esta manera, estos dos últimos tipos quedan subclasificados como activas y con progresión, activas sin progresión, no activas con progresión y no activas sin progresión ⁴.

Así, el 85% de los pacientes sufren EMRR ⁸, también llamada EM remitente recurrente ¹. Se define por la presencia esporádica de brotes; también llamados ataques, recaídas o exacerbaciones ²⁰. Se tratan de episodios agudos o subagudos de síntomas neurológicos nuevos o empeoramiento de los antiguos que aumentan en gravedad, alcanzan una meseta y remiten de forma parcial o completa ¹. Tras ellos, el paciente puede carecer o tener secuelas con déficits neurológicos residuales ^{4,8,21}. Al cabo de 15-25 años del diagnóstico de EMRR, en torno al 60-70% de los pacientes ⁸, evolucionará hacia una fase caracterizada por la disminución de la frecuencia de los brotes y un deterioro progresivo constante de la función neurológica, con o sin ataques asociados ^{4,21}. Este cambio es fruto de la conversión hacia una EMPS, la cual solo puede ser diagnosticada con certeza retrospectivamente ¹. El 10-15% restante de los pacientes padece un curso progresivo desde el inicio de la enfermedad, es decir, una EMPP ⁹. A diferencia del resto, este tipo es más común en hombres de mediana

edad con una mayor afectación de la ME ¹; aunque algunos de ellos pueden presentar ocasionalmente exacerbaciones o mejoría de manera temporal ⁴.

No obstante, el 80% de los pacientes ⁹ cuando tienen el primer episodio clínico, denominado síndrome clínicamente aislado (SCA) (en inglés, *clinically isolated syndrome* [CIS]), ignoran el padecimiento de la enfermedad ²⁰. Suelen presentar un cuadro inflamatorio de tipo desmielinizante sugestivo de EM ⁴ y caracterizado por síntomas de afectación medular, troncoencefálica o visual ³ en ausencia de fiebre o infección con una duración de al menos 24 horas ^{20,22}. Sin embargo, un síndrome radiológicamente aislado (SRA) (en inglés, *radiologically isolated syndrome* [RIS]) se define por el hallazgo incidental en una resonancia magnética nuclear (RMN) de lesiones sugestivas de EM en un individuo asintomático sin manifestaciones neurológicas previas ^{4,21} y bajo la realización de un buen diagnóstico diferencial que excluya otras posibles causas ²².

Si en ambos casos, tanto en el SCA como en el SRA, se cumplieran criterios de diseminación en tiempo y espacio, es decir, la aparición de más lesiones en lugares anatómicos distintos del SNC (incluida la sustancia gris, la sustancia blanca, la ME, el tronco del encéfalo y el nervio óptico ²) y de carácter nuevo coexistiendo con las antiguas lesiones ya documentadas, los pacientes pasarían a ser diagnosticados de esclerosis múltiple de acuerdo con los criterios diagnósticos de McDonald 2017 ^{4,20} (**Tabla 1 de Anexos**).

La actividad de la enfermedad se define por la existencia de brotes o bien por la visualización en una RMN de lesiones nuevas o de mayor tamaño en T2 y lesiones que captan gadolinio en T1 ⁴. No obstante, el diagnóstico de EM se basa en la integración de los hallazgos clínicos y las pruebas de imagen y laboratorio; sin dejar de lado la suma de un concepto tan relevante como es el hallazgo de diseminación en tiempo y espacio de las lesiones ²⁰ (**Figuras 2 y 3 de Anexos**). Todo ello conducirá al diagnóstico de certeza y favorecerá la exclusión de otras posibles afecciones neurológicas.

Desde 2001 se utilizan los criterios de McDonald, los cuales fueron revisados por última vez en 2017. El diagnóstico basado en estos criterios debe hacerse a pacientes sintomáticos cuya clínica sea compatible y haya una alta sospecha de estar ante un

caso de EM⁹. Hasta 2010, los criterios de McDonald confirmaban la presencia de diseminación en espacio mediante la visualización por RMN de nuevas lesiones al compararla con imágenes previas. La actualización en 2017 introdujo la presencia de bandas oligoclonales en el análisis del LCR como un marcador más de diseminación en espacio²³. Con la reciente modificación, dichos criterios han conseguido mantener su especificidad y aumentar su sensibilidad²³, y llegar a ser accesibles a una mayor población, pudiendo aplicarse desde los once años de edad en adelante²⁰.

Para llegar al diagnóstico de esta patología es esencial, siempre que sea posible, realizar una RMN. Las lesiones muestran una alta predilección por la sustancia blanca periventricular. Se visualizan como imágenes hiperintensas en T2 e hipo o isointensas en T1; con una mayor captación de gadolinio y con un realce difuso si la lesión se encuentra activa²³ (**Figura 4 de Anexos**). Cuando la clínica y los resultados de la RMN sean insuficientes para confirmar el diagnóstico de EM o, por ejemplo, cuando la presentación del cuadro sea atípica, estará recomendado realizar una punción lumbar para analizar el LCR²⁰. Los hallazgos del análisis serán compatibles con EM ante la presencia de bandas oligoclonales con un aumento de IgG, una concentración elevada de proteínas y de la proteína básica de la mielina y leucocitosis, entre otros datos²³. Además, el empleo de potenciales evocados resulta útil en el diagnóstico de EM para demostrar un enlentecimiento de la respuesta nerviosa ante estímulos sensoriales²³.

Por tanto, la historia clínica y la sintomatología combinada con la realización de pruebas de imagen (RMN) y de laboratorio (análisis del LCR) permiten hacer un diagnóstico diferencial en el que se excluyan: patologías neurológicas como la neuromielitis óptica; trastornos inflamatorios autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren, la sarcoidosis, la poliarteritis nodosa y la enfermedad de Behçet; enfermedades infecciosas como el sida y la neurosífilis; enfermedades cerebrovasculares como CADASIL (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía), entre otras patologías más que se asemejen a la EM^{4,9,23}.

Dada la variabilidad sintomática de los casos existentes, resulta complicado vaticinar el pronóstico de la enfermedad. Desafortunadamente, no hay un método capaz de

predecir en las etapas iniciales el curso progresivo de la EM ⁸. Es más, en comparación con la población general, se estima una reducción de la esperanza de vida de aproximadamente siete años para aquella persona que padece EM ^{1,4}.

Ser hombre, el debut de la patología superados los 40 años, una progresión rápida desde la instauración del cuadro clínico, la asociación de síntomas motores y cerebelosos al inicio o la presencia de grandes lesiones junto con atrofia cerebral detectadas por RMN son, entre otros factores, indicativos de un peor pronóstico de la enfermedad. Por el contrario, ser mujer, el curso en brotes con una buena o total recuperación tras la recaída, o la aparición de síntomas visuales y sensitivos al inicio, se relacionan con un mejor pronóstico ^{4,23}.

Por otro lado, se han nombrado como posibles factores detonantes del inicio de la enfermedad o de la recurrencia de los brotes: el embarazo, las infecciones, la punción lumbar, vacunas inactivadas (por ende, contraindicadas en estos pacientes), la toma de anticonceptivos orales, los traumatismos, someterse a un proceso quirúrgico, el estrés emocional, el cansancio o el calor ⁴. Ahora bien, de entre todos los elementos citados, sólo las infecciones han demostrado guardar una relación causal con el desarrollo de la enfermedad o de la recaída. Se estima que el 10% de las infecciones que afectan al tracto respiratorio superior y al gastrointestinal se siguen de un brote; al igual que un 30% de las nuevas exacerbaciones están relacionadas con una infección ⁴. Asimismo, se ha observado una reducción de la tasa de recaídas durante el embarazo, no así como en el puerperio, donde las probabilidades de sufrir un nuevo brote se elevan ⁴.

Hoy por hoy, la EM es una enfermedad incurable. A pesar de ello, existen diferentes estrategias encaminadas a mitigar los síntomas en función de la clínica o complicaciones que presente el paciente. La decisión de un tratamiento u otro dependerá del fenotipo, clínica y hallazgos radiológicos; sin olvidar los riesgos y preferencias del propio enfermo ²⁴.

Ante un episodio de recaída en el que se observen síntomas incapacitantes acompañados de un deterioro neurológico estará indicado una pauta de corticoides (vía oral o intravenosa) a altas dosis durante un corto periodo de tiempo ²⁵. El objetivo del tratamiento es reducir la inflamación provocada por la desmielinización,

disminuir la duración del brote y acelerar la recuperación. De todos modos, si el ataque resulta leve y breve, podría no requerirse tratamiento corticoideo si el especialista así lo considera ²⁶.

En cuanto al tratamiento sintomático, las personas con EM presentan un gran cortejo de síntomas de intensidad variable, lo que hace complejo alcanzar el alivio completo. La clave reside en aportar el tratamiento correcto y, al mismo tiempo, eliminar las causas subyacentes coexistentes (anemia o infecciones, por ejemplo) y lidiar con factores que los desencadenen como la falta de sueño ⁹. No obstante, los enfermos pueden beneficiarse de otras intervenciones no farmacológicas como la rehabilitación o el ejercicio físico ²⁶.

La introducción de las terapias modificadoras de la enfermedad (TME) como una opción terapéutica ha supuesto todo un avance en el tratamiento de la EM desde finales del siglo pasado. En 1995, la Unión Europea autorizó el interferón beta 1b (IFN β -1b) como el primer medicamento contra la EM. Desde entonces, han surgido un sinnúmero de nuevas terapias farmacológicas con el mismo fin ³ en forma de inyectables, infusiones o vía oral ²⁴. Estos tratamientos tienen como propósito impedir y aminorar la tasa de recaídas para así lograr un control de la actividad inflamatoria. Disminuir la inflamación en las lesiones en el SNC, logrando efectos favorables sobre las imágenes de RMN, demoraría el deterioro neurológico y la progresión de la discapacidad acumulada ²¹. El ideal del tratamiento sería alcanzar la denominada NEDA (*no evidence of disease activity*), es decir, lograr un control clínico completo y de neuroimagen definido por la ausencia de brotes y progresión junto con la estabilización de las lesiones observadas en RMN ³. Además, varios estudios relacionan el inicio temprano del tratamiento con una mejor evolución y respuesta de la patología ³. Existen dos posibilidades de administración: en pauta ascendente comenzando con un TME de eficacia leve-moderada y, en caso de evidenciar un curso desfavorable con un empeoramiento de la enfermedad, escalar a otro TME de alta eficacia; o a dosis altas desde el principio ²⁴. La medicación se mantendrá de forma indefinida a menos que los efectos secundarios sean intolerables o, por ejemplo, estemos ante un embarazo. En tal caso, deberá sopesarse la suspensión farmacológica en función del riesgo teratogénico del medicamento que se utilice ²¹. Incluso en adultos mayores que no hayan tenido nuevas recaídas o cambios

en la RMN durante un largo periodo de tiempo, podría ser razonable valorar la interrupción del tratamiento ²¹. Asimismo, será necesario el control clínico y por RMN a los seis meses y al año de comenzar el tratamiento para valorar la eficacia, la seguridad y la adherencia. A partir de entonces, la vigilancia será anual ³.

Aun así, no todos los enfermos obtienen beneficio. Para aquellos cuadros con un curso progresivo y un trastorno neurodegenerativo predominante existe una escasez de terapias. Por ejemplo, Ocrelizumab es el único fármaco aprobado para la EMPP ²².

Pese a todo, lo cierto es que multitud de personas conviven día a día con la enfermedad sin un tratamiento curativo, de momento. Por lo tanto, es preciso avanzar en el conocimiento de los mecanismos patológicos subyacentes implicados en el desarrollo de esta patología; en la medida en la que éstos se desentrañen, sería posible el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas para el desarrollo de nuevos tratamientos que pongan fin a la irreversibilidad de esta enfermedad ²⁷.

2. OBJETIVOS

Los pacientes diagnosticados de EM han tenido que ajustar su vida a sus nuevas circunstancias, a lidiar con los síntomas y a asumir todas las limitaciones causadas. Es todo un reto para la ciencia encontrar una solución definitiva para este problema de salud que resulta tan invalidante para el enfermo. Por ello, se realiza una revisión bibliográfica con el objetivo de:

1. Recabar la última evidencia científica con respecto a los diversos enfoques terapéuticos empleados contra la EM, centrados sobre todo en la EMRR por ser la modalidad mayoritaria, tanto los aprobados hasta la fecha de hoy como aquellos que han sido desestimados o se encuentran en una fase experimental de desarrollo.
2. Analizar la eficacia de las estrategias terapéuticas actuales.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

En este apartado se expone el sistema de búsqueda utilizado para la realización de este trabajo, desde el pasado mes de octubre del 2021 hasta marzo de 2022. En primer lugar, con el fin de adquirir una serie de conocimientos previos sobre la esclerosis múltiple, se recurre a la consulta de 3 libros a través de la plataforma ClinicalKey Student: “*Farreras Rozman. Medicina Interna*”, “*Golman-Cecil. Tratado de medicina interna*” y “*Rang y Dale. Farmacología*”.

Para seguir con el abordaje general de la enfermedad, se realiza una búsqueda de revisiones y artículos publicados en distintas bases de datos como UpToDate, ClinicalKey y Mayo Clinic Proceedings.

En el buscador del recurso digital UpToDate se introduce la palabra clave “*multiple sclerosis*”. Previa lectura de todos los títulos de los resultados obtenidos, finalmente se escogen aquellos que se adecuan a los objetivos planteados en el presente trabajo, siendo 4 los artículos elegidos.

En la base de datos ClinicalKey se inserta el término “*multiple sclerosis*” con los filtros: “*Artículos de revistas - solo texto completo*”, “*Revisiones narrativas*”, incluidos dentro de la especialidad de “*Neurología*” y publicados en los “*Últimos 5 años*”. De esta manera se obtienen 149 resultados, seleccionando tras su revisión 3 artículos.

En la plataforma digital de la revista Mayo Clinic Proceedings se introduce el término “*multiple sclerosis*” acotando la búsqueda por la fecha de publicación entre el año 2011 y 2021. Habiendo obtenido 89 resultados se filtra en función del tipo de artículo, seleccionando solo aquellos que sean “*Review Article*” quedando un total de 39. Tras la revisión del abstract, solo 1 de ellos es elegido.

Tras especificar el marco teórico sobre el cual profundizar y versar el trabajo, se continúa con una búsqueda más refinada en cuanto al manejo terapéutico de la esclerosis múltiple. Dicha investigación se basa en encontrar todos los posibles tratamientos disponibles y aprobados hasta la fecha. Así como aquellos que hayan sido desestimados por falta de datos o se encuentren en fases experimentales.

Para ello se comienza haciendo uso de la base de datos PubMed. La búsqueda avanzada contiene las siguientes palabras y se emplean operadores booleanos: (“*Multiple sclerosis*” OR “*Relapsing-remitting multiple sclerosis*”) AND (“*Treatment*” OR “*Management*”) AND (“*Modifying therapies*”) AND (“*Advance*” OR “*Progress*”). El volumen de resultados al ser elevado (1963) exige aplicar varios filtros: “*Free full text*”, “*Review*”, “*5 years*”, “*English*” and “*Spanish*”. El número se reduce a 141. Descartando los repetidos y ateniéndose a la información que aporta el título y abstract de cada uno, se escogen 18 de ellos.

En la plataforma Elsevier se realiza la búsqueda mediante el término “*esclerosis múltiple*” con los siguientes filtros: “*Acceso al texto completo*” y revistas focalizadas en “*Neurología*”. Se obtienen 237 artículos de los que se seleccionan 4 por su coincidencia con el objeto de este trabajo.

Para completar la búsqueda, se emplea la base de datos Cochrane Library. Se lleva a cabo una búsqueda avanzada introduciendo el término “*Multiple sclerosis*” [Keyword]. Partiendo inicialmente de 64 revisiones, se acota el período de publicación a los últimos 10 años y también se ajusta estrictamente al área de “*Neurología*”. Se encuentran 38 resultados. Atendiendo al título y a los tratamientos aprobados y disponibles para la EM hasta la fecha de hoy, se escogen 8 publicaciones.

Otra de las fuentes consultadas es la página web oficial de la asociación Esclerosis Múltiple España como ayuda en la búsqueda de cuestiones generales y, sobre todo, a cerca de los tratamientos disponibles en nuestro país en la actualidad. Del mismo modo, se accede a la página web oficial de la Fundación Esclerosis Múltiple Euskadi con la finalidad de obtener datos estadísticos sobre la enfermedad en la comunidad autónoma del País Vasco.

Con la idea de recabar todas las características de interés focalizadas a cada medicamento aprobado en nuestro país, a través la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y su propia base de datos CIMA (Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS), se revisa el informe de posicionamiento terapéutico de siponimod (2021) publicado por

la AEMPS y las fichas técnicas de Lemtrada[®], Copaxone[®], Kesimpta[®], Ponvory[®] y Tecfidera[®].

Por otro lado, durante el proceso de redacción del presente trabajo, diversos medios de comunicación se hicieron eco de los resultados de un nuevo estudio longitudinal publicado el pasado enero de 2022 por la revista Science. Debido al interés y relación con los mecanismos implicados en la etiopatogenia de la EM, se incluye como parte de la bibliografía.

Además, a partir de las referencias de las publicaciones previamente escogidas se realiza una búsqueda secundaria de aquellos artículos de interés, seleccionando 12 finalmente.

Por último, del atlas de neuroanatomía “*El encéfalo humano en fotografías y esquemas*” y de un artículo de la revista “*Nature Reviews Neurology*”, se extraen las imágenes de RMN incluidas más adelante en los Anexos.

4. RESULTADOS

A pesar de que, hasta el día de hoy, no se ha hallado un tratamiento curativo definitivo contra la esclerosis múltiple, existen diferentes estrategias encaminadas a reducir la progresión de la enfermedad y a mitigar el cuadro sintomatológico tan diverso que desencadena. Debido a la gran repercusión que ejerce sobre el enfermo, es imprescindible un tratamiento integral y multidisciplinar que tenga como prioridad principal la persona, con el fin de alcanzar el mayor grado de bienestar posible, incluyendo la combinación de terapias tanto farmacológicas como no farmacológicas de tal manera que ambas se potencien con el propósito de lograr los mejores resultados.

4.1. MANEJO DE LOS SÍNTOMAS

No todos los enfermos presentan la misma sintomatología. La variabilidad clínica entre pacientes guarda relación con las zonas del SNC afectadas por el proceso de desmielinización y daño axonal causado por la enfermedad. Por consiguiente, es posible afirmar que las manifestaciones que presenta cada individuo son únicas. Si bien es cierto que las TME previenen y disminuyen el riesgo de sufrir un nuevo ataque que aumente la discapacidad, salvo escasas excepciones, la mayoría no ha logrado mejorar los síntomas ya presentes. De esta manera, no es raro encontrar enfermos con uno o más síntomas activos debido a la EM y sin un control adecuado. La importancia del correcto manejo sintomático recae en el hecho de ser uno de los principales pilares con el cual llegar a mejorar la calidad de vida de los enfermos ¹⁸.

La fatiga, presente desde las fases iniciales de la enfermedad, es uno de los síntomas más comunes entre los pacientes con EM. Sin embargo, hay ocasiones en las que la fatiga se asocia a otro trastorno de base, el cual se encuentra enmascarado o sobreañadido a la enfermedad, y se atribuye erróneamente la EM como causa principal de dicha manifestación ²⁸. Por este motivo, antes de iniciar cualquier tratamiento se deben realizar pruebas analíticas que descarten otras patologías como, por ejemplo, anemia, hipotiroidismo o déficit de vitamina B12. También los trastornos del sueño, el dolor, la ansiedad y la depresión incrementan la fatiga. Del mismo modo, la toma de fármacos antidepresivos, opiáceos y TME como son

natalizumab, fingolimod, alemtuzumab e IFN la agravan. Muchos de los pacientes son susceptibles a los cambios de temperatura, sobre todo al calor, el cual relacionan con la intensificación del síntoma ¹⁸. Por todo ello, puede resultar beneficioso para los pacientes contar con aire acondicionado en el hogar, realizar ejercicio físico de forma regular, nadar o practicar yoga ²⁹; al igual que aplicar medidas higiénico-dietéticas como reducir el consumo de alcohol y adoptar una rutina del sueño saludable. Además, el suplemento con L-carnitina ha resultado igual de efectivo que la administración de amantadina y de coenzima Q10 en cuanto a la mejoría del cuadro ¹⁸. No obstante, el tratamiento farmacológico ha demostrado ser poco rentable a la hora de tratar este síntoma ²⁸.

Otra de las manifestaciones típicas y presentes desde etapas tempranas de la enfermedad es la depresión. Reconocerla a tiempo y tratarla correctamente es vital a la hora de evitar el suicidio en pacientes con EM. Según los datos recogidos por dos estudios canadienses, se atribuyó la depresión como causa detonante de suicidio en el 28,6% de los sujetos, 7,5 puntos por encima de la población general ¹⁸. El tratamiento con antidepresivos (citalopram, duloxetina ⁹) a menudo se combina con psicoterapia y terapia cognitiva conductual ²⁸. Realizar ejercicio, tai chi y disfrutar del tiempo al aire libre también genera un impacto positivo en el estado de ánimo ¹⁸. Asimismo, altas dosis de vitamina A, el sulfato de zinc y la coenzima Q10, ya mencionada anteriormente, resultan beneficiosos para la depresión y la fatiga en comparación con placebo ¹⁸.

El deterioro cognitivo afecta negativamente a la vida del paciente. Entre los síntomas más frecuentes destacan el enlentecimiento de la velocidad del procesamiento de la información, la disminución de la memoria y de la atención, dificultades para el aprendizaje y la concentración, reducción de la capacidad de planificación y organización, y limitaciones a la hora de resolver problemas ²⁸. Hay que tener en cuenta que ciertos fármacos como los antiespasmódicos, los opiodes y algunos agentes usados contra el dolor neuropático, empleados como tratamiento de otras manifestaciones asociadas a la EM, afectan desfavorablemente a la capacidad cognitiva ¹⁸. Un nuevo estudio sobre la rehabilitación de la memoria, una terapia no farmacológica cuyo objetivo es ayudar a mejorar la calidad de vida de las personas y reducir el olvido con diversas técnicas de reentrenamiento de la memoria, evidencia

un beneficio significativo para los pacientes al influir sobre la memoria subjetiva, la memoria verbal y el procesamiento de la información; sin ejercer ningún efecto sobre la ansiedad o las actividades cotidianas ³⁰. Además, investigaciones basadas en el uso de programas asistidos por ordenador con los que estimular la plasticidad cerebral han obtenido en los últimos años resultados prometedores en cuanto a la mejora del déficit de atención ³¹. Por el contrario, debido a la limitación de ensayos clínicos, aún no es concluyente afirmar si fármacos como donepezilo, memantina y rivastigmina empleados en la enfermedad de Alzheimer son eficaces para el trastorno de la memoria en individuos con EM. Por este motivo, es necesario la realización de ensayos controlados aleatorizados a gran escala en el futuro ³².

La espasticidad es el trastorno motor más frecuente en la EM. Los enfermos experimentan un aumento del tono muscular, espasmos musculares y calambres acompañados de dolor. Aunque la mejoría suele ser transitoria, el tratamiento inicial se basa en rutinas de estiramientos, fisioterapia o técnicas de acupuntura. Al ser de predominio nocturno o matutino, si llegase a interrumpir el sueño, los suplementos de magnesio podrían ser una buena opción. En caso de iniciar un tratamiento farmacológico con antiespasmódicos es necesario empezar con dosis bajas y preferiblemente al acostarse pues producen sedación como efecto secundario. El baclofeno está considerado como tratamiento de primera línea y, como terapia adicional a éste, se puede añadir benzodiacepinas y gabapentina. Si a pesar del tratamiento oral, el enfermo continúa con síntomas significativos, podría indicarse una inyección intramuscular de toxina botulínica o, en caso refractario, la implantación de una bomba de baclofeno vía intratecal. Por otro lado, la marihuana ha sido evaluada como tratamiento contra la espasticidad en pacientes con EM ¹⁸. Los ensayos clínicos basados en el uso de nabiximols (Sativex[®]), un spray bucal a base de cannabis medicinal, demuestran una reducción de la espasticidad de manera efectiva y una buena tolerancia ^{18,28}.

Debido a la propia enfermedad o secundario a los problemas musculoesqueléticos que genera la EM, el dolor presenta altas tasas de prevalencia entre los pacientes, sobre todo el dolor de tipo neuropático. Los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRN) y antiepilépticos como la gabapentina y pregabalina son utilizados como fármacos de primera línea.

En cambio, los opiodes están considerados como terapias de segunda o tercera línea por su escasa eficacia y el riesgo de generar tolerancia, adicción o abuso ¹⁸. No obstante, asociar la fisioterapia al tratamiento convencional parece ser de utilidad en el abordaje del dolor. Entre las diversas técnicas fisioterapéuticas se encuentra la electroterapia, basada en la aplicación de electricidad con fines terapéuticos. Diversos estudios han demostrado la eficacia de la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS) en el alivio del dolor en enfermos con EM ¹⁹. Sin embargo, la terapia por emisión de señales electromagnéticas pulsadas y transmitidas de manera dieléctrica monopolar (SEDM) ha supuesto todo un avance con respecto a la TENS como técnica de electroanalgesia pues dirige y aumenta la profundidad de la energía aplicada de una forma más segura ¹⁹. Un estudio piloto de doble ciego valoró el efecto de SEDM como terapia para el dolor en individuos con EM. Tras recibir 15 sesiones de 20 minutos de duración de SEDM vía transcutánea, no se hallaron diferencias significativas respecto al grupo placebo a pesar de evidenciarse una mejoría relevante del dolor en el grupo de intervención ¹⁹.

Gran parte de los pacientes con EM ven su movilidad gravemente afectada debido a las alteraciones de la marcha y del equilibrio que presentan. Ensayos clínicos con fampridina, un bloqueador de los canales de potasio de liberación prolongada, objetivan una mejoría en la velocidad de la deambulación en el 30% de los sujetos evaluados y con una respuesta sostenida durante años ²⁸.

Además, una de las mayores manifestaciones que afectan a la calidad de vida de los pacientes es la incontinencia urinaria. Es recomendable restringir el consumo de cítricos, refrescos y bebidas con cafeína por su efecto diurético, así como evitar la toma de líquido dos horas antes de ir a dormir. Los síntomas pueden verse agravados debido a la debilidad del suelo pélvico. En dicho caso, la realización de ejercicios que fortalezcan y ejerciten los músculos que conforman el suelo pélvico resultan beneficiosos. El uso de fármacos antimuscarínicos como la oxibutinina está indicado en casos de vejiga hiperactiva por fallo del músculo detrusor y, como alternativa en pacientes refractarios, la inyección intravesical de toxina botulínica ¹⁸.

Junto a lo anterior, los cambios del ritmo intestinal son otro de los trastornos que afectan negativamente a la vida diaria del enfermo, siendo frecuente el estreñimiento.

Aunque las causas pueden ser multifactoriales, se requiere una evaluación individual, prestando atención a los hábitos higiénico-dietéticos y la toma de ciertos medicamentos ²⁸. Por tanto, entre las estrategias iniciales se incluyen terapias tanto farmacológicas, basadas en la administración de agentes procinéticos, laxantes y enemas, como no farmacológicas, por ejemplo, aumentar la ingesta de líquidos y alimentos ricos en fibra, realizar masajes en el abdomen, hacer ejercicio físico, evitar bebidas alcohólicas, gaseosas o que contengan cafeína, etc ¹⁸.

Por otra parte, el manejo de la disfunción sexual requiere un enfoque a nivel fisiológico, psicológico y social ya que puede deberse a múltiples factores. Quienes lo padecen pueden beneficiarse de la psicoterapia ¹⁸. Además, la disponibilidad de fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, como es el citrato de sildenafil ⁹, constituye una buena opción de tratamiento para los hombres con disfunción eréctil ²⁸. Por el contrario, las mujeres pueden beneficiarse de ejercicios fortalecedores del suelo pélvico y de la electroestimulación. A pesar de estar aprobada en EE.UU. la flibanserina como fármaco destinado a aumentar la libido en el sexo femenino, no está indicada en pacientes con EM debido a la ausencia de estudios ¹⁸ (**Tabla 2 de Anexos**).

4.2. ¿QUÉ HACER ANTE UN BROTE DE EM?

El tipo de esclerosis múltiple más frecuente es la denominada esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR). Esta modalidad cursa a brotes, es decir, con la presencia de episodios agudos o subagudos en los que aparecen nuevos síntomas o se agravan los ya experimentados en el pasado, acompañados de la existencia de inflamación y desmielinización en antiguas o nuevas zonas del SNC. En general, las recaídas tienen una duración mínima de 24 horas que pueden prolongarse en el tiempo, con o sin una recuperación clínica, y en ausencia de fiebre o infección ^{25, 26}. Dado que los ataques pueden ser multifocales o tener un curso fluctuante, se requiere un período de estabilidad clínica o mejoría de al menos 30 días para distinguir un nuevo brote de otro anterior ²⁵.

En caso de que la exacerbación sea leve y de corta duración, puede que no se requiera tratamiento si el especialista así lo considera; aunque a veces es necesario tratamiento analgésico y con glucocorticoides como alivio de los síntomas. Sin

embargo, ante una recaída en la que se observen síntomas incapacitantes junto con un deterioro neurológico, habrá indicación de administrar medicación al paciente ²⁵. El principal objetivo del tratamiento es disminuir la inflamación provocada por la desmielinización del SNC, acortar la duración del brote y acelerar la recuperación ²⁶. No obstante, no hay muestras de que dicho tratamiento ofrezca un beneficio a largo plazo sobre la mejoría de la discapacidad neurológica ni actúe en la prevención de posibles ataques futuros ²⁵. El tratamiento farmacológico con corticoides a dosis altas y durante un breve periodo de tiempo es la terapia inicial de elección. Según la evidencia basada en ensayos clínicos, no hay diferencias significativas al administrar pautas bioequivalentes de corticoides intravenosos u orales ³³. Por ejemplo, uno de los estudios realizados demuestra la misma eficacia ante una dosis de 1000 mg/día durante 3 días de metilprednisolona vía intravenosa frente a una dosis de 500 mg/día durante 5 días de metilprednisolona vía oral ¹¹. Por tanto, al conseguir el mismo resultado por ambas vías de administración, la terapia con corticoides orales puede ser una alternativa eficaz que permita que los pacientes accedan a la medicación de una forma más rápida y asequible, siendo un método más cómodo, menos invasivo, y con el que reducir los costes derivados del manejo terapéutico de la EM ^{11,33}. No obstante, para aquellos enfermos que no toleren dosis altas de corticoides o que muestren una respuesta deficiente, existe como alternativa la administración de ACTH vía intramuscular o subcutánea ²⁵.

En caso de refractariedad a dichos tratamientos, y tras intentar un segundo ciclo de dosis altas de metilprednisolona intravenosa, resultan útiles la plasmaféresis o la inmunoadsorción en individuos que no responden a corticoides o en embarazadas y alérgicos en los que la metilprednisolona está contraindicada ^{11,34}. Entre ambas opciones, es preferible el intercambio de plasma denominado PLEX ²⁵. Este método se basa en la eliminación de todos los componentes plasmáticos proinflamatorios de la sangre (anticuerpos, factores del complemento, citocinas, etc) ³⁵. De este modo, el plasma del paciente se extrae y se reemplaza por una solución de albúmina humana o de plasma fresco congelado ³⁶. Además, la visualización de lesiones en el SNC realizadas con gadolinio en la RMN previo al tratamiento y el curso en brotes parecen ser buenos predictores de la respuesta a PLEX ^{11,25}. En cuanto a la inmunoadsorción, consiste en una terapia de aféresis en la que se elimina de forma selectiva

inmunoglobulinas mientras se conservan otras proteínas plasmáticas, a diferencia de la plasmaféresis. Pese a ser un procedimiento de bajo riesgo y con buena tolerancia, es una terapia de alto coste y escasa disponibilidad en la que falta evidencia de alto nivel sobre su eficacia^{25,36}.

4.3. TERAPIAS MODIFICADORAS DE LA ENFERMEDAD

Sin duda, el mayor avance desde finales del siglo pasado en el tratamiento de la esclerosis múltiple ha sido la introducción de terapias farmacológicas modificadoras del curso de la enfermedad (TME). El IFN β -1b fue el primer fármaco aprobado por la Unión Europea contra esta entidad en el año 1995. Desde entonces, no han dejado de emerger nuevas terapias con el mismo fin terapéutico (**Figura 5 de Anexos**). Sin embargo, ninguno de los TME constituye la cura definitiva para la EM y la gran mayoría solo se encuentra disponible para la modalidad remitente recidivante.

4.3.1. Objetivos del tratamiento

La meta de todas ellas es frenar y reducir los brotes, controlar la actividad inflamatoria y disminuir la discapacidad neurológica acumulada. No obstante, aún no se ha establecido si dichos fármacos reducen la progresión de la discapacidad a largo plazo; aunque sí, al menos, a corto plazo²¹.

El ideal del tratamiento sería alcanzar la denominada NEDA (*no evidence of disease activity*) caracterizada por el control absoluto de la enfermedad, tanto clínico como de neuroimagen, marcado por la ausencia de brotes, el cese de la progresión de la discapacidad neurológica medida por la escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) y la estabilización de las lesiones visualizadas en RMN, sin evidencia de nuevas³⁷.

4.3.2. ¿Cuándo iniciar el tratamiento?

La presencia de actividad, definida por la existencia de múltiples recaídas y de nuevas lesiones en RMN objetivadas en el último año de la enfermedad, es uno de los requisitos para comenzar el tratamiento³. Aun así, la heterogeneidad de la enfermedad lleva a individualizar la decisión terapéutica atendiendo a la clínica, los riesgos y efectos secundarios que puedan aparecer y, en especial, las preferencias del

paciente⁹. Empezar cuanto antes con el tratamiento se ha relacionado con una mayor respuesta y mejor evolución del curso de la enfermedad al prevenir la aparición de nuevas lesiones del SNC y la progresión de la discapacidad acumulada³. Previa a la toma de cualquier medicamento, se deberá revisar y actualizar el estado de inmunización frente a virus u otros agentes infecciosos, si es necesario. Además, puede que los fármacos no adquirieran efectividad hasta pasados tres meses desde el inicio, y del mismo modo, tarden unos meses en perder su efecto cuando se suspendan²¹. Y, a menos que ocurran circunstancias excepcionales, la terapia se mantendrá de forma indefinida puesto que el retorno de la actividad inflamatoria es notorio tras el cese de la misma³.

En lo que concierne al método de administración, hay controversia sobre la mejor estrategia: la escalada terapéutica o un tratamiento de alta eficacia desde el inicio. La primera opción propone comenzar con un TME de eficacia leve-moderada pero más seguro y, conforme la enfermedad adquiera un curso desfavorable, escalar paulatinamente hacia un fármaco de mayor eficacia. Sin embargo, pese a minimizar los riesgos a largo plazo, algunos expertos temen que sea una estrategia insuficiente con la que se llegue a infratratarse al paciente debido a su baja potencia y, de este modo, se impulse involuntariamente el progreso de la EM y acúmulo de discapacidad neurológica. Para mitigar este error, lo ideal sería optar por un TME de alta eficacia al comienzo, aunque de menor seguridad. Al lograr un gran control de la enfermedad desde el principio, los expertos la consideran una fórmula más factible para alcanzar la NEDA. Es más, algunos estudios destacan mejores resultados clínicos a largo plazo por esta vía alternativa, aunque la seguridad sea menor y el riesgo de infecciones o toxicidad se eleve^{24,37}.

4.3.3. Líneas de tratamiento disponibles

Como ya se ha mencionado, el primer fármaco modificador de la enfermedad aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) fue el IFN β -1b en 1995, dos años más tarde de que en EE.UU. lo hiciera la FDA (*Food and Drug Administration*). A partir de entonces, varios fármacos se han sumado como nuevos TME disponibles en formato oral, inyectable o infusión²⁴. La evidencia científica sugiere diferencias con respecto a la eficacia entre las distintas opciones terapéuticas.

Entre los de mayor eficacia se encuentran los anticuerpos monoclonales natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab y alemtuzumab junto con la cladribina; el dimetilfumarato y los moduladores del receptor esfingosina-1-fosfato (S1P) reúnen una eficacia intermedia; y por último, la teriflunomida unida a las terapias más antiguas como son los interferones y el acetato de glatiramero muestran la menor eficacia²¹ (**Tabla 3 de Anexos**).

4.3.3.1. Inyectables

La introducción del **IFN β -1** en el mercado supuso un gran cambio en el paradigma del tratamiento de la EM. Además de poseer actividad antiviral y antitumoral, modula la expresión de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias implicadas en la fisiopatología de la enfermedad. Reduce la población de linfocitos Th17 e interleucina IL-17 y ejerce una acción directa sobre los linfocitos Th1, por lo que frena la desmielinización y previene un mayor daño neuronal. Al disminuir la migración de células que atraviesan la BHE, también limita la inflamación¹⁴. La dosis difiere según la formulación y vía de administración pues actualmente hay aprobadas tres formas de interferón: β -1b subcutáneo, β -1a subcutáneo e intramuscular y β -1a pegilado subcutáneo³⁸. Tras la inyección del fármaco, pueden aparecer efectos adversos como reacciones locales en la piel, fiebre, mialgia, síntomas gripales, depresión e incremento de las enzimas hepáticas, lo que requerirá una vigilancia estrecha al menos durante el primer año de tratamiento³⁹.

El **acetato de glatiramero** se trata de un polímero sintético formado por la combinación de cuatro aminoácidos (ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina)⁴⁰. Gracias a su unión a moléculas del HLA-II y células del sistema inmune innato, modula la actividad de los linfocitos T mediante la activación de citocinas antiinflamatorias^{14,40}. Disponible en jeringas precargadas de 20 mg diarias o bien en dosis de 40 mg/día tres veces a la semana vía subcutánea⁴⁰. Reduce la sintomatología y la aparición de nuevas lesiones en RMN hasta en un 30% de pacientes con EMRR¹⁴. Puede generar reacciones en el lugar de la inyección, dolor torácico, disnea, palpitaciones o hepatotoxicidad³⁸.

Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 completamente humano que causa la depleción de linfocitos B. Indicado para CIS, EMRR y EMSP³⁸. Mediante

una inyección subcutánea, se administra una dosis de 20 mg/semanal durante las tres primeras semanas. Posteriormente, la dosis se mantendrá de forma mensual. Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentra la reacción en el lugar de inyección y las infecciones de la vía urinaria y tracto respiratorio superior ⁴¹.

4.3.3.2. Infusiones

Natalizumab fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado como tratamiento para la EM por la FDA en 2004 ⁴². Al unirse a la integrina $\alpha4\beta1$ ³⁸, consigue bloquear la interacción con el receptor vascular VCAM-1 ⁴³. De esta manera, impide la migración de leucocitos hacia el interior del SNC a través del endotelio y, en consecuencia, reduce el estado inflamatorio, el recuento linfocitario en el LCR ⁴³, las lesiones y la tasa de recaídas significativamente ⁴⁴. La pauta establece una perfusión intravenosa de 300 mg de natalizumab cada cuatro semanas ⁴³. El desarrollo de una leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), un trastorno desmielinizante causado por el virus *John Cunningham* (VJC), es el mayor efecto adverso conocido. Ya que el riesgo de LMP es proporcional al título de anticuerpos frente al virus, es recomendable un control serológico del paciente cada 6 meses. Además, el desarrollo de LMP no solo aumenta tras la toma de inmunosupresores previos, sino que también lo hace cuanto mayor sea la exposición a natalizumab ⁴². Por todo ello, está contraindicado en pacientes que hayan sufrido una reacción de hipersensibilidad previa, con historia de LMP y gravemente inmunodeprimidos ^{42,44}. Es más, a pesar de que los ensayos clínicos corroboren su eficacia y seguridad a corto plazo, se desconoce lo que sucede a medio-largo plazo por la falta de estudios. Por este motivo, en España se llevó a cabo un seguimiento de enfermos con EMRR tratados con natalizumab durante 7 años. Este estudio retrospectivo y multicéntrico obtuvo resultados favorables en base al parámetro NEDA. Gracias a la eficacia mostrada, es capaz de mantener NEDA en el 50% de los individuos tras los 7 años de tratamiento al disminuir significativamente la tasa de brotes y la progresión de la discapacidad neurológica ⁴⁵.

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado. Se une al CD52, un antígeno de superficie expresado por linfocitos T y B, células *natural killer* (células NK), macrófagos y monocitos. Ejerce su efecto inmunomodulador a través de la

depleción de linfocitos y su posterior repoblación. En un régimen de dos ciclos, por perfusión intravenosa, se administran 12 mg/día durante cinco días consecutivos y, al cabo de un año, se repite la misma dosis durante otros tres días. Y, si fuera necesario, se podría considerar la administración de hasta dos ciclos adicionales de tratamiento ⁴⁶. No obstante, se recomienda una pauta de corticoesteroides previa a la infusión y durante los tres primeros días de cada ciclo ⁴⁷. Contraindicado en pacientes VIH positivos ⁴⁴. Sus principales efectos adversos son las reacciones a la perfusión, infecciones, trastornos autoinmunes (patología tiroidea, púrpura trombocitopénica inmune, hemofilia A adquirida, enfermedad de Goodpasture), eventos cardiovasculares (ictus, disección arterial, infarto de miocardio) y neoplasias malignas ³⁸. En comparación con el IFN β -1a subcutáneo, alemtuzumab parece tener mejores resultados en cuanto a la supervivencia libre de recaídas, la progresión de la enfermedad y la aparición de nuevas lesiones desmielinizantes ⁴⁷. En España actualmente se encuentra en curso LEMVIDA, un estudio observacional, multicéntrico y prospectivo de 3 años de seguimiento en el que se evalúa la calidad de vida de los pacientes con EMRR tratados con alemtuzumab. A pesar de que los especialistas tienden a posponer su administración hasta fases tardías y tras el fracaso terapéutico con natalizumab o fingolimod, los primeros datos revelan una mayor efectividad al instaurarlo en etapas incipientes de la enfermedad ⁴⁸.

Ocrelizumab es la única opción terapéutica aprobada en la EMPP. Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra los linfocitos B que expresan CD20 ⁴⁹. Inicialmente, se infunden 300 mg vía intravenosa seguidos de una segunda perfusión a las dos semanas siguientes. Posteriormente, la pauta será una perfusión de 600 mg en dosis única cada seis meses ³⁸. Contraindicado en pacientes con una infección aguda por el virus de la hepatitis B ⁴². El principal efecto adverso es la reacción a la perfusión junto con las infecciones urinarias y del tracto respiratorio superior ⁴⁹. Para reducir la frecuencia y gravedad de dichas reacciones, se recomienda administrar 100 mg de metilprednisolona intravenosa junto con un antihistamínico y un antipirético aproximadamente 30 minutos antes de cada infusión ³⁸.

4.3.3.3. Orales

Fingolimod es un modulador del receptor S1P localizado en los linfocitos. Es capaz de bloquear su salida de los ganglios linfáticos, reduciendo así el número de éstos en sangre periférica y, por ende, la cantidad de linfocitos que migran al interior del SNC a través de la BHE⁵⁰. Fue el primer TME disponible vía oral, con una pauta diaria de 0,5 mg³⁸. Puede dar lugar a múltiples reacciones adversas: cefalea, diarrea, bradicardia, infecciones oportunistas, elevación de transaminasas, neoplasias, etc. Contraindicado en pacientes que hayan sufrido un evento cardiovascular en los seis meses previos, con bloqueo auriculoventricular y en tratamiento con fármacos antiarrítmicos. Además, es recomendable no administrarlo en diabéticos por el riesgo de edema macular³⁸.

Teriflunomida es el metabolito activo de la leflunomida (fármaco utilizado en la artritis reumatoide). Ejerce una acción antiinflamatoria al inhibir la enzima mitocondrial dehidroorotato-deshidrogenasa⁸. Con ello consigue frenar la proliferación linfocitaria dependiente de la síntesis de pirimidina¹⁴. La dosis recomendada es un comprimido de 14 mg/día³⁸. Puede generar náuseas, diarrea, alopecia, hipertensión neuropatía periférica, hepatotoxicidad, linfopenia y fallo renal como efecto adverso¹⁴.

Dimetilfumarato contiene propiedades antiinflamatorias, neuroprotectoras e inmunomoduladoras³⁸. Mediante la activación de la vía de transcripción del factor nuclear Nrf2, reduce el estrés oxidativo celular a la vez que frena el paso de células hacia el SNC¹⁴. El régimen inicial se basa en una pauta de 120 mg dos veces al día durante una semana. Después, la dosis deberá incrementarse a 240 mg/día⁵¹. Es frecuente presentar náuseas, diarrea y dolor abdominal tras la ingesta³⁸.

Cladribina es un potente inmunosupresor inhibidor de la síntesis de ADN de los linfocitos²⁸. En dos años de tratamiento, la dosis máxima acumulada debe ser de 3,5 mg/kg de peso corporal dividida en dos ciclos de 1,75 mg/kg anual. Dado su perfil de seguridad, se reserva para aquellos pacientes que no toleren o tengan una respuesta inadecuada al resto de TME³⁸. Entre los efectos adversos más comunes están la fatiga y la cefalea. Sin embargo, puede llegar a producir mielosupresión, infecciones oportunistas, nefrotoxicidad y neoplasias⁴⁴.

Ozanimod es un modulador del receptor S1P indicado para la EMRR y colitis ulcerosa refractaria⁵². La dosis recomendada es de 0,92 mg diarios en dosis única vía oral; aunque requiere una titulación durante la primera semana desde el inicio de 0,23 mg/día hasta el cuarto día y de 0,46 mg/día hasta el séptimo día de tratamiento⁵². Hay que prestar especial atención ante el desarrollo de infecciones, bradiarritmias, hipertensión, disfunción hepática y edema macular. Contraindicado tras presentar un evento cardiovascular en los seis meses previos, bloqueo auriculoventricular, apnea del sueño severa no tratada y en pacientes medicados con un inhibidor de la monoaminooxidasa⁵³.

Siponimod es un modulador del receptor S1P autorizado recientemente para la EMSP⁵⁴. Los ensayos demuestran una reducción de la tasa de recaídas, del volumen de las lesiones cerebrales y de la progresión de la enfermedad tras seis meses de tratamiento⁵⁵. Se realiza una titulación farmacológica durante los seis primeros días hasta alcanzar la dosis de mantenimiento recomendada (un comprimido diario de 2 mg). Antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar un estudio genético del citocromo CYP2C9 ya que está contraindicado en individuos con genotipo CYP2C*9*3*3⁵⁴. El riesgo de infecciones, bradiarritmia, cefalea, hipertensión, elevación de transaminasas, edema macular y aparición de tumores malignos se encuentran entre los posibles efectos adversos al fármaco³⁸.

Ponesimod es un modulador del receptor S1P. Se inicia con una dosis de 2 mg/día en pauta ascendente durante dos semanas hasta lograr una dosis de mantenimiento de un comprimido de 20 mg diario. Las infecciones del tracto respiratorio superior, la elevación de transaminasas y la hipertensión son las reacciones adversas más frecuentes. Contraindicado tras un antecedente cardiovascular en los seis meses previos y bloqueo auriculoventricular⁵⁶.

4.3.4. Terapia farmacológica dirigida según la modalidad de EM

No todos los enfermos con esclerosis múltiple se benefician de la terapia con TME. Solo la modalidad remitente recidivante cuenta con la garantía de tener completamente a su disposición la totalidad de los fármacos aprobados hasta el momento. Aunque todos ellos han demostrado ser eficaces para la EMRR, algunos también lo han sido para otras variantes³.

Los IFNs β -1 junto con el acetato de glatiramero están indicados ante el primer episodio de síndrome clínicamente aislado. Todos logran retrasar la aparición de nuevas lesiones desmielinizantes y, por ende, la transformación hacia una EM claramente definida³. Es más, todos los estudios (BENEFIT, CHAMPS y ETOMPS) declaran la importancia de iniciar cuanto antes el tratamiento con interferón beta aun cuando el diagnóstico de EM no esté confirmado³⁹. Actualmente la teriflunomida no se encuentra disponible para CIS, pese a demostrar en ensayos clínicos su eficacia³.

Aquellos pacientes diagnosticados de EMRR son candidatos a iniciar el tratamiento con cualquiera de los medicamentos utilizados como primera línea terapéutica: IFNs β -1, acetato de glatiramero, teriflunomida o dimetilfumarato. En caso de presentar una evolución rápida y agresiva desde el inicio, sería conveniente pasar a fármacos considerados de segunda línea como natalizumab, fingolimod, ocrelizumab, cladribina o alemtuzumab. Este último reservado para individuos en los que natalizumab o fingolimod no estén indicados^{3,54}.

Con respecto a las formas progresivas, tanto los IFN β -1b y β -1a como ocrelizumab y cladribina, han demostrado ser eficaces para la EMSP con gran actividad inflamatoria y numerosas recaídas^{3,54}. Como alternativa a dichas terapias, se ha aprobado recientemente siponimod en pacientes con EMSP⁵⁴. La mitoxantrona, utilizada en el pasado en esta fase de la enfermedad, actualmente ha caído en desuso por su elevada toxicidad³. Por otro lado, ocrelizumab es la única opción de tratamiento autorizada para la EMPP a día de hoy³⁸.

4.3.5. Indicaciones para cambiar o suspender el tratamiento

La respuesta a TME será controlada mediante revisiones periódicas en las que se preste atención a la adherencia y tolerancia del paciente, a la actividad clínica y de neuroimagen^{8, 57}. El mantenimiento o cambio de medicación debe ser considerado cuando los efectos esperables no se han alcanzado, ante múltiples recaídas o con la objetivación de nuevas lesiones en RMN tras un periodo de tratamiento superior a 6 meses, nunca inferior, pues la evaluación de la eficacia farmacológica requiere de un tiempo prudencial⁵⁷. Si se decide la modificación, deberá hacerse cuanto antes con el objetivo de minimizar al máximo los daños que pueda sufrir el SNC por la actividad incontrolada de la enfermedad³. No obstante, los expertos recomiendan espaciar la

administración de los distintos tratamientos. De esta manera se evitaría una excesiva inmunosupresión y, en consecuencia, el aumento del riesgo de infección que conllevaría ⁵⁷. Si el motivo de cambio se debe al desarrollo de efectos adversos significativos, la sustitución puede hacerse por otro de diferente grupo farmacológico, pero de igual eficacia. En cambio, si se debe a una respuesta subóptima se inicia una escalada terapéutica hacia un medicamento de mayor potencia ³. Ahora bien, la combinación de distintos TME no está indicada por el momento ya que no existe evidencia científica suficiente ³. Además, los especialistas aconsejan la interrupción del tratamiento con TME en gestantes debido al efecto teratogénico de ciertos fármacos y, por tanto, su contraindicación durante ese lapso de tiempo ⁵⁷. De igual manera, con el fin de reducir el riesgo de daño fetal, en aquellas mujeres con deseo gestacional se recomienda la suspensión de la medicación unos meses antes del embarazo y, de este modo, garantizar el lavado del fármaco. En general, durante la lactancia las madres rechazan la reanudación del tratamiento, aunque los datos de los efectos de TME sobre la leche materna y su transmisión al bebé sean limitados ⁴⁴. Incluso en pacientes mayores de 55 o 70 años que padecen EMRR con un curso estable de la enfermedad, los cuales no hayan presentado nuevos brotes o cambios de las lesiones en RMN durante un largo periodo, podría sopesarse la interrupción del tratamiento ⁵⁷.

4.4. TERAPIAS EMERGENTES

A lo largo de estas dos últimas décadas, múltiples investigaciones basadas en la inmunoablación seguida del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (aHSCT, por sus siglas en inglés) han sido realizadas en enfermos con EM. Su principal objetivo es conseguir, previa a la depleción del sistema inmune adaptativo con altas dosis de inmunosupresores, el restablecimiento gradual de un nuevo sistema inmune gracias al aHSCT ⁵⁸. Aquellos casos refractarios al tratamiento convencional o que presenten un curso agresivo asociado a una alta frecuencia de ataques, podrían beneficiarse de esta terapia ⁵⁸ no autorizada aún por la FDA ⁴⁴. Aunque la eficacia continúa siendo evaluada, la evidencia científica sostiene una remisión de los síntomas y reducción del índice de recaídas, de la actividad

inflamatoria y de la progresión de la enfermedad en aproximadamente un 70% de los individuos ^{14,58}.

A pesar de no haber sido aprobado por la FDA ni por la EMA, la evidencia científica respalda el uso de rituximab fuera de ficha técnica como tratamiento de la EM de gran actividad. Se trata de un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra los linfocitos B que expresan CD20 ⁵⁹. Es capaz de reducir el número de lesiones realizadas en RMN y controlar la incidencia de los brotes. Así lo demuestra HERMES y OLYMPUS, dos ensayos doble ciego en fase II llevados a cabo en pacientes con EMRR y EMPP, respectivamente. No obstante, OLYMPUS mostró tal efecto en individuos menores de 51 años exclusivamente. Es más, no logró su verdadero propósito: obtener algún dato significativo sobre el posible beneficio ante la progresión de la discapacidad en la EMPP ⁶⁰.

Dada la implicación de las células B en el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad, diferentes estrategias están siendo evaluadas como futuras terapias farmacológicas:

- Ublituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD20. Los resultados de un estudio en fase II parecen ser alentadores pues logra NEDA en un 74% de los pacientes evaluados. Consigue mantener una depleción linfocitaria superior al 99% más allá de la semana 4 de tratamiento, una reducción del volumen de las lesiones y su control por imagen tanto en la semana 24 como 48, así como la ausencia de brotes en el 93% de los individuos ⁴⁴.
- Inebilizumab es un anticuerpo monoclonal anti CD19 dirigido a un mayor linaje de células B. Los resultados de un ensayo en fase I demuestran una depleción completa y duradera de células B, una disminución del tamaño de las lesiones en RMN y un mayor porcentaje de individuos libres de recaídas frente al grupo placebo ⁶⁰.
- Los inhibidores de la tirosina kinasa de Bruton (BTK) bloquean la activación, proliferación y diferenciación de las células B plasmáticas. Actualmente, se encuentra en curso un ensayo doble ciego en fase II en el que se evalúa la eficacia de evobrutinib a diferentes dosis vía oral frente a placebo o dimetilfumarato en pacientes con EMRR o EMSP. Los primeros resultados

revelan una gran reducción del número de lesiones realizadas en RMN frente al grupo placebo. Sin embargo, no hay evidencia significativa en cuanto al control de las recaídas o de la progresión de la discapacidad por el momento ⁵⁹.

De acuerdo con la necesidad de combatir el acúmulo de discapacidad neurodegenerativa y la progresión de la enfermedad, nuevas líneas de tratamiento centradas en la remielinización y neuroprotección están siendo exploradas. Así pues, compuestos como biotina, clemastina y opicinumab, así como el trasplante de células mesenquimales están siendo evaluados con éxito como posibles terapias frente a la desmielinización del SNC. Del mismo modo, una gran variedad de estudios centrados en el mecanismo de acción de diferentes agentes terapéuticos (simvastatina, ibudilast, fenitoína, ácido α -lipoico y metformina) investigan su potencial como futuros agentes neuroprotectores ²⁴.

4.4.1. Tratamientos desestimados

Si bien es cierto que múltiples terapias han sido sometidas a estudio durante estas dos últimas décadas, no todas han logrado resultados tan prometedores como las mencionadas anteriormente. En varias de las investigaciones llevadas a cabo, pese a mostrar un grado de eficacia frente a la enfermedad, se han notificado graves problemas de seguridad del tratamiento a largo plazo. De ahí que la suspensión del ensayo clínico o la retirada del fármaco haya sido inminente. Aun así, la tasa de éxito de los estudios enfocados en el ámbito de la EM se sitúa por encima del promedio de la industria (27% vs 10%); entendido como éxito la superación de las fases I, II y III de un ensayo clínico y la aprobación por parte de la FDA o la EMA ⁶¹.

Entre varios de los fármacos que han sido desestimados se encuentran:

- Mitoxantrona: es un agente inmunosupresor y neuroprotector. Genera un daño en el ciclo celular del ADN mediante la inhibición de la topoisomerasa II y disminuye la secreción de citocinas inflamatorias ⁶². Aprobado por la FDA en el 2000 como terapia para la EMRR y EMSP por su gran eficacia, actualmente se encuentra en desuso debido a su elevada cardiotoxicidad ^{44,62}.
- Laquinimod: es un inmunomodulador sintético oral con acción antiinflamatoria ³⁸. Es capaz de regular la secreción de citocinas producidas por los linfocitos

Th1 y Th2. Tal y como sugieren los ensayos ALLEGRO y BRAVO, reduce ligeramente el número de brotes y la progresión de la discapacidad en enfermos con EMRR ⁶². Sin embargo, se ha descartado como opción terapéutica para la EM tras no alcanzar los objetivos del ensayo en fase III CONCERTO ³⁸.

- Atacicept: es una proteína recombinante de fusión. Al bloquear la maduración y diferenciación de los linfocitos B ⁶¹, consigue una depleción linfocitaria de hasta un 60-70% ⁶³. Sin embargo, a diferencia de otras terapias que disminuyen el recuento de células B, atacicept agrava clínicamente la enfermedad ⁶³. Así lo demuestra ATAMS, un ensayo en fase II que reveló una duplicación del número de recaídas en pacientes con EMRR frente al grupo placebo ⁶¹. Del mismo modo, otro ensayo en fase II realizado tras un primer episodio de neuritis óptica, el doble de individuos tratados farmacológicamente evolucionaron hacia una EM clínicamente definida ⁶³.
- Abatacept: es una proteína quimérica que interviene en el mecanismo de activación de los linfocitos T. Hace años, se canceló un ensayo en fase II controlado con placebo tras objetivar un incremento de los ataques y de la actividad inflamatoria controlada por RMN. Posteriormente, otro ensayo en fase II (ACCLAIM) también se interrumpió al no mostrar suficiente eficacia clínica ⁶¹.

5. DISCUSIÓN

La EM es una patología compleja cuya prevalencia y tasa de incidencia en nuestro medio se encuentra en aumento. La mejora de los criterios diagnósticos y los avances médicos constatados en los últimos años han propiciado la detección de nuevos casos en fases más iniciales de la enfermedad. Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de estudios que se han llevado a cabo, los mecanismos etiopatogénicos subyacentes implicados en su desarrollo continúan siendo para la ciencia un misterio aún por resolver. Muestra de una parte del desconocimiento existente sobre esta patología es la falta de tratamientos que garanticen su cura definitiva. Por ello, el manejo de la EM sigue siendo uno de los grandes retos a los que debe de enfrentarse la medicina moderna. Mientras tanto, sus grandes protagonistas, los hombres y, mayoritariamente, las mujeres que la padecen, lidian día a día con la enfermedad.

Tal es la magnitud del impacto negativo que ejerce la EM sobre la vida cotidiana, que obliga a su adecuado control clínico de una manera rápida y eficaz. En la medida en la que los síntomas sean tratados, la calidad de vida del paciente se verá reforzada. Sin embargo, la amplia variabilidad clínica interpersonal bajo la influencia de los hábitos higiénico-dietéticos y de las circunstancias personales de cada enfermo, hacen arduo el manejo del gran cortejo sintomatológico. A todo ello se suma la interrelación apreciable entre algunos de los síntomas. Tanto es así que, por ejemplo, el dolor o la depresión pueden hacer mella en la fatiga, agravándola y potenciándola. Por tanto, evaluar globalmente los factores estresantes que puedan llegar a incidir en la enfermedad, servirá de ayuda a la hora de discernir si dicho síntoma deriva directamente de la EM o de otra condición médica o externa concomitante.

Dicho esto, el ajuste del tratamiento se hará de forma individual y en función de las manifestaciones actuales; teniendo en cuenta que no todos los pacientes serán subsidiarios de terapias farmacológicas. Pero, en caso de que así sea, sacar la máxima rentabilidad actuando, si es posible, con una única medicación sobre varios síntomas a la vez debería considerarse uno de los objetivos a cumplir.

Paralelamente, entre las diferentes estrategias que constituyen la rehabilitación se encuentran la fisioterapia, la terapia ocupacional, la psicoterapia, la psicología o la neuropsicología, entre otras. Entendida como una herramienta multidisciplinar capaz

de mejorar la calidad de vida del enfermo, se presta como un interesante complemento a la terapia farmacológica en el manejo sintomatológico de la EM. Cada vez son más las investigaciones que muestran su beneficio con respecto a la neuroplasticidad. De hecho, la rehabilitación cognitiva brinda la capacidad de estimular ciertas áreas cerebrales mediante la repetición de ejercicios prácticos o el uso de recordatorios con el fin de hacer frente a los problemas de memoria o déficit de atención que padecen algunos de los pacientes ³⁰. Otro recurso con el que estimular la plasticidad cerebral es el empleo de soportes informáticos. Cuenta con la ventaja de poder impartirse virtualmente, lo que evita la interferencia de la visita hospitalaria con la rutina diaria del usuario. Un programa, sin duda, adecuado al siglo XXI, era digital por excelencia. Por otro lado, la aplicación de electricidad con fines terapéuticos se alza entre las técnicas más innovadoras para el abordaje del dolor en la EM. Actualmente, SEDM ha supuesto un avance como terapia electroanalgésica con respecto a TENS. No obstante, los datos de un estudio piloto exigen prudencia al hablar de su eficacia. A pesar de mejorar el dolor, no queda claro si lo hace de manera más efectiva que el placebo u otros tratamientos. Por este motivo, y al ser la única investigación llevada a cabo hasta la fecha sobre la eficacia de SEDM como tratamiento analgésico en la EM ¹⁹, se requieren más estudios que ayuden a esclarecer estos hechos. De comprobarse su eficacia, estaríamos ante una nueva herramienta alternativa a la polifarmacia para el manejo del dolor en pacientes con EM y sin aparentes efectos secundarios.

Teniendo en cuenta que la EMRR es una enfermedad desmielinizante que cursa a brotes, el control de los futuros ataques será primordial. En caso de evidenciarse un nuevo episodio caracterizado por la progresión neurológica y acompañado de una clínica robusta que incapacite al enfermo, se deberá iniciar inmediatamente tratamiento farmacológico con la intención de frenar la actividad inflamatoria y la duración del brote, facilitando de tal manera su pronta recuperación. La terapia *gold standard* se basa en dosis altas de corticoides, a elegir entre la vía oral o intravenosa, durante un breve periodo de tiempo. En base a los resultados obtenidos de eficacia, perfil de seguridad y tolerabilidad equivalente por ambas rutas, es preferible la pauta de 500 mg/día durante 5 días de metilprednisolona oral por ofrecer una mayor accesibilidad, comodidad y menor gasto económico. Aun así, no hay indicios de que

dicha terapia mejore la discapacidad neurológica a largo plazo ni impida sucesivas recaídas venideras. Ahora bien, en aquellas personas que muestren ineficacia, intolerancia, alergia o contraindicación a dicho tratamiento, se propondría como última opción la plasmaféresis denominada “PLEX” en lugar de la inmunoadsorción, debido a la falta de eficacia científica demostrada de esta última; siempre y cuando se hayan agotado previamente otros recursos como la inyección intramuscular o subcutánea de ACTH o un segundo ciclo de corticoide intravenoso a alta dosis (**Figura 6 de Anexos**).

No obstante, la alta recurrencia de recaídas y la visualización de nuevas placas en RMN en los últimos 12 meses, supone un motivo de peso para valorar la instauración de un tratamiento modificador del curso de la enfermedad cuanto antes. Desde el lanzamiento del IFN β -1b como primer TME en mitad de la década de los 90 hasta la fecha del presente redactado, han sido aprobados por la Agencia Europea del Medicamento 15 compuestos farmacológicos. Todos ellos comparten el mismo objetivo: limitar la incidencia de ataques, la inflamación y la discapacidad neurológica; aun con el inconveniente de no reducir la progresión de la EM a largo plazo. Bajo la evidencia clínica, los TME han demostrado ser eficaces para la forma remitente recidivante; incluso algunos han logrado retrasar la aparición del siguiente evento desmielinizante que confirme la enfermedad tras el primer SCA; otros han mostrado eficacia en el resto de modalidades de EM progresivas.

Según la revisión realizada, la propuesta de actuación ante un enfermo con EMRR que precise iniciar un tratamiento con TME, bajo el humilde criterio de la autora del presente trabajo, deberá llevarse a cabo de forma escalonada y teniendo en cuenta las preferencias, riesgos y características personales de cada individuo (**Figura 7 de Anexos**). Dada la escasa evidencia científica que apruebe la combinación entre distintos fármacos, se opta por un esquema de monoterapia que garantice la máxima eficacia y seguridad posible desde el inicio. Entre los tratamientos de primera línea se encuentran los IFNs β -1 y el acetato de glatiramero, elegidos por ser medicamentos muy seguros y con inmensidad de ensayos clínicos que avalan su eficiencia. En caso de obtener una respuesta inadecuada, se probaría con otro TME de primera línea, pero de distinto grupo farmacológico o bien se escalaría hacia un fármaco de mayor eficacia como son natalizumab o fingolimod.

Previa a la administración de natalizumab, se someterá al paciente a un estudio serológico en el que se evalúe la presencia de anticuerpos frente al virus VJC debido al gran riesgo de desarrollar LMP como efecto adverso. Además, se llevarán a cabo controles periódicos exhaustivos en el que se revise el estado de inmunosupresión y se mida el título de anticuerpos frente al virus. Dicho esto, es importante valorar el riesgo-beneficio que puede aportar natalizumab como tratamiento a pesar de su alta eficacia; e indudablemente, cambiar por otro TME si fuera necesario. Por otro lado, en aquellos casos con un curso agresivo caracterizados por una rápida progresión y alta actividad inflamatoria desde el comienzo, se deberá instaurar de entrada una terapia de segunda línea siguiendo las mismas directrices. En caso de obtener una respuesta inadecuada, se probaría con otro TME de segunda línea o bien pasaríamos al tercer escalón de tratamiento. En él se encuentra alemtuzumab, fármaco cuyo estudio español LEMVIDA concentra toda su atención en estos instantes. Tras los primeros datos obtenidos, es posible vislumbrar un posible cambio de tendencia a la hora de administrarlo en un futuro, pudiendo dejar de ser un tratamiento de tercera línea tras fracasar los intentos con natalizumab y fingolimod.

A lo largo de estas últimas décadas, múltiples compuestos han sido sometidos a revisión como posibles terapias contra la EM al actuar sobre dianas que participan en el desarrollo de dicha entidad. Por este motivo, algunos de ellos podrían llegar a utilizarse como última alternativa en el esquema terapéutico propuesto si todas las medidas anteriores han fracasado. Varios de los agentes examinados han mostrado en las fases preliminares resultados realmente alentadores en el manejo de la tasa de recaídas y progresión del curso de la enfermedad. Entre ellos, rituximab se postula a ser una opción dentro de las terapias de primera línea por su alta eficacia, bajo coste y seguridad a largo plazo ⁶⁰. Del mismo modo, el aHSCT es un interesante candidato en aquellos casos refractarios al tratamiento convencional o con un curso agresivo asociado a altos índices de actividad.

Aun así, el número de análisis con resultados prometedores es inferior al número de estudios de compuestos desestimados por su perfil de seguridad o ausencia de eficacia. No obstante, los ensayos clínicos fallidos no deben ser asumidos como un fracaso, sino como un apoyo en el camino hacia una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la enfermedad.

A fin de cuentas, los últimos 20 años has sido testigos de los espectaculares avances en el ámbito terapéutico de la esclerosis múltiple. El desarrollo de la ciencia ha fomentado un mayor conocimiento sobre los mecanismos implicados en la fisiopatología de la enfermedad. Gracias a eso, ha sido posible identificar nuevas dianas farmacológicas contra la EM. Las actuales terapias han modificado de forma contundente el curso natural de la enfermedad a corto y medio plazo; e indudablemente, a juzgar por los resultados de aquellas que se encuentran en fase experimental, muchas más están preparadas para hacerlo en un futuro. Sin embargo, aún quedan muchas necesidades y cuestiones por resolver. La investigación será nuestro mejor aliado para clarificar y comprender totalmente el funcionamiento de los mecanismos involucrados en su patogenia. Es preciso el desarrollo de tratamientos que pongan freno al progreso de la enfermedad. Así como la búsqueda de fármacos que favorezcan la regeneración de la mielina y aporten el efecto neuroprotector tan deseado.

Pero no hay que olvidar que la EM se ha convertido en uno de los trastornos más caros del panorama nacional dada su alta frecuencia entre la población, la discapacidad neurológica que genera en el adulto joven, el absentismo o incapacidad laboral y la enorme repercusión que ejerce en la sociedad y en el ámbito de la salud. Teniendo en cuenta la gran suma monetaria invertida en el diagnóstico, manejo y seguimiento junto con el mantenimiento de la calidad de vida, las necesidades y cuidados básicos del paciente, asumido tanto por el sistema sanitario como por el propio enfermo y su entorno familiar, es evidente la necesidad imperiosa de encontrar un tratamiento que sea eficiente y capaz de influir positivamente en todos los aspectos mencionados. Por tanto, es esencial apostar por un abordaje multidisciplinar e integral, el cual abogue por un tratamiento dual con fármacos y terapias rehabilitadoras que sean extensibles a la vida cotidiana y se amolden perfectamente a las características personales y funciones afectadas del paciente, con el propósito de brindar el mayor grado de bienestar y conseguir los mejores resultados posibles. Asimismo, para hacer un uso racional de los recursos es preciso que se prescriba el medicamento apropiado, ajustándose a las preferencias y características del enfermo. De esta manera, es posible que el actual esquema de monoterapia sea desplazado en un futuro por un enfoque mucho más individualizado

en el que puedan combinarse diferentes terapias si la evidencia científica lo avalara; en definitiva, el emprendimiento hacia una medicina personalizada cuya máxima sea lograr la ansiada NEDA.

6. CONCLUSIONES

1. Pese a la gran cantidad de estudios llevados a cabo, algunos de los mecanismos etiopatogénicos implicados en el desarrollo de la esclerosis múltiple continúan siendo un enigma aún por resolver.
2. El enorme impacto socioeconómico de la esclerosis múltiple obliga a la instauración de un tratamiento integral y multidisciplinar que aborde a la persona en todo su conjunto biopsicosocial, de tal manera que se fomente la cooperación entre las terapias farmacológicas y rehabilitadoras con el fin de lograr los mejores resultados y alcanzar la ansiada NEDA.
3. Se propone una actualización del algoritmo terapéutico escalonado de los TME basado en la monoterapia: comenzando por IFN β -1 o acetato de glatiramero, se pasaría a tratamientos de segunda línea (natalizumab o fingolimod) si no se consigue una respuesta adecuada, planteando alemtuzumab como última opción. En caso de presentar refractariedad a todo lo anterior, se sugiere el empleo de aHSCT o rituximab.
4. Aunque las TME han supuesto una gran revolución en el manejo terapéutico de la esclerosis múltiple, por el momento no detienen la desmielinización ni la progresión de la enfermedad a largo plazo, ni tampoco garantizan la neuroprotección, lo que hace necesario el desarrollo de nuevas líneas de investigación destinadas a solventar estos problemas.
5. Es necesario un mayor foco investigador en lo que respecta a las formas progresivas de esclerosis múltiple debido a la escasez de recursos existentes, en comparación con la modalidad remitente recurrente.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Calabresi PA. Esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central. En: Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna. 26ª ed. España: Elsevier; 2021. p. 2435-40.
2. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018; 378: 169-80. doi: 10.156/NEJMra1401483
3. García A, Ara JR, Fernández O, Landete L, Moral E, Rodríguez-Antigüedad A. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. *Neurología*. 2017; 32(2): 113-19. doi: 10.1016/j.nrl.2016.02.026
4. Fernandez Ó, Saiz A. Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central. En: Ferreras Rozman. Medicina Interna. 19ª ed. España: Elsevier; 2020. p. 1394-1404.
5. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2018; 25: 215-37. doi: 10.1111/ene.13536
6. Esclerosis múltiple Euskadi. Bilbao; 2022. [consulta 30/01/2022]. Qué es la EM. Aspectos generales. Disponible en: <https://www.esclerosismultipleeuskadi.org/que-es-la-em/aspectos-generales-de-la-em/>
7. Esclerosis múltiple España. Madrid; 2022 [consulta 30/01/2022]. ¿Qué es la Esclerosis Múltiple? Disponible en: <https://esclerosismultiple.com/esclerosis-multiple/que-es-la-esclerosis-multiple/>
8. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89(2): 225-40. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.11.002
9. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clinical Medicine*. 2016; 16(6): s53-s59. doi: 10.7861/clinmedicine.16-6-s53

10. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 406-19. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70305-9
11. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2018; 391(10130): 1622-36. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1
12. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science.* 2022; 375 (6578): 296-301. doi: 10.1126/science.abj8222
13. Ciccarelli O, Barkhof F, Bodini B, De Stefano N, Golay X, Nicolay K, et al. Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 807-22. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70101-2
14. Dargahi N, Katsara M, Tselios T, Androutsou M, de Courten M, Matsoukas J, et al. Multiple sclerosis: immunopathology and treatment update. *Brain Sci.* 2017; 7 (7): 78. doi: 10.3390/brainsci7070078
15. Bross M, Hackett M, Bernitsas E. Approved and emerging disease modifying therapies on neurodegeneration in multiple sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(12): 4312. doi: 10.3390/ijms21124312
16. Yang C, Hao Z, Zhang L, Zeng L, Wen J. Sodium channel blockers for neuroprotection in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 10 (CD010422). doi: 10.1002/14651858.CD010422.pub2
17. Guerrero-García JJ. Participación de los astrocitos en la patogénesis de la esclerosis múltiple. *Neurología.* 2020; 35(6): 400-8. doi: 10.1016/j.nrl.2017.07.021
18. Crabtree-Hartman E. Advanced symptom management in multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2018; 36(1): 197-218. doi: 10.1016/j.ncl.2017.08.015
19. Hochsprung A, Escudero-Uribe S, Ibáñez-Vera AJ, Izquierdo-Ayuso G. Eficacia de la terapia con señales electromagnéticas pulsadas y transmitidas de manera

- dieléctrica monopolar en procesos dolorosos asociados a esclerosis múltiple. Estudio piloto. *Neurología*. 2021; 36: 433-9. doi: 10.1016/j.nrl.2018.03.003
20. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018; 17: 162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2
21. Olek MJ, Mowry E. Initial disease-modifying therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis in adults. *UpToDate [Internet]*. 2022.
22. Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Mäurer M, et al. Multiple sclerosis therapy consensus group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Ther Adv Neurol Disord*. 2021; 14: 1-39. doi: 10.1177/17562864211039648
23. Tafti D, Ehsan M, Xixis KL. Multiple sclerosis. *StatPearls [Internet]*. 2021.
24. Goldschmidt C, McGinley MP. Advances in the treatment of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2021; 39(1): 21-33. doi: 10.1016/j.ncl.2020.09.002
25. Olek MJ, Howard J. Treatment of acute exacerbations of multiple sclerosis in adults. *UpToDate [Internet]*. 2022.
26. Esclerosis múltiple España. Madrid; 2022 [consulta 30/01/2022]. Tratamientos de la esclerosis múltiple. Disponible en: <https://esclerosismultiple.com/esclerosis-multiple/tratamientos-de-la-esclerosis-multiple/>
27. Ritter JM, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. Enfermedades neurodegenerativas. En: Rang y Dale. *Farmacología*. 9ª ed. España: Elsevier; 2020. p. 514-30.
28. Sedal L, Winkel A, Laing J, Law LY, McDonald E. Current concepts in multiple sclerosis therapy. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*. 2017; 7: 109-25. doi: 10.2147/DNND.S109251
29. Heine M, van de Port I, Rietberg MC, van Wegen E, Kwakkel G. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 9 (CD009956). doi: 10.1002/14651858.CD009956.pub2

30. Taylor LA, Mhizha-Murira JR, Smith L, Potter K, Wong D, Evangelou N, et al. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 10 (CD008754). doi: 10.1002/14651858.CD008754.pub4
31. Cerasa A, Gioia MC, Valentino P, Nisticò R, Chiriaco C, Pirritano D, et al. Computer-assisted cognitive rehabilitation of attention deficits for multiple sclerosis: a randomized trial with fMRI correlates. *Neurorehabil Neural Repair.* 2013; 27(4): 284-95. doi: 10.1177/1545968312465194
32. He D, Zhang Y, Dong S, Wang D, Gao X, Zhou H. Pharmacological treatment for memory disorder in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 12 (CD008876). doi: 10.1002/14651858.CD008876.pub3
33. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12 (CD006921). doi: 10.1002/14651858.CD006921.pub3
34. Stoppe M, Busch M, Krizek L, Then Bergh F. Outcome of MS relapses in the era of disease-modifying therapy. *BMC Neurol.* 2017; 17: 151. doi: 10.1186/s12883-017-0927-x
35. Ehler J, Koball S, Sauer M, Mitzner S, Hickstein H, Benecke R, et al. Response to therapeutic plasma exchange as a rescue treatment in clinically isolated syndrome and acute worsening of multiple sclerosis: a retrospective analysis of 90 patients. *PloS One.* 2015; 10 (8): e0134583. doi: 10.1371/journal.pone.0134583
36. Dorst J, Fangerau T, Taranu D, Eichele P, Dreyhaupt J, Michels S, et al. Safety and efficacy of immunoadsorption versus plasma exchange in steroid-refractory relapse of multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: a randomised, parallel-group, controlled trial. *EClinicalMedicine.* 2019; 16: 98-106. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.10.017
37. Smith AL, Cohen JA, Hua LH. Therapeutic targets for multiple sclerosis: current treatment goals and future directions. *Neurotherapeutics.* 2017; 14(4): 952-60. doi: 10.1007/s13311-017-0548-5
38. Olek MJ, Mowry E. Disease-modifying therapies for multiple sclerosis: pharmacology, administration, and adverse effects. *UpToDate [Internet].* 2022.

39. Jakimovski D, Kolb C, Ramanathan M, Zivadnov R, Weinstock-Guttman B. Interferon β for multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018; 8(11): a032003. doi: 10.1101/cshperspect.a032003
40. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Copaxone 40 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada. 2022.
41. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Kesimpta 20 mg solución inyectable en pluma precargada. 2022.
42. Voge NV, Alvarez E. Monoclonal antibodies in multiple sclerosis: present and future. *Biomedicines*. 2019; 7 (20). doi: 10.3390/biomedicines7010020
43. Khoy K, Mariotte D, Defer G, Petit G, Toutirais O, Le Mauff B. Natalizumab in multiple sclerosis treatment: from biological effects to immune monitoring. 2020; 11 (549842). doi: 10.3389/fimmu.2020.549842
44. Simpson A, Mowry EM, Newsome SD. Early aggressive treatment approaches for multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2021; 23(7): 19. doi: 10.1007/s11940-021-00677-1
45. Pato A, Costa E, Rodríguez A, Rodríguez I, Cimas I, Muñoz I, et al. Evolución de una serie de pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente tratados con natalizumab durante 7 años mediante el parámetro no evidencia de enfermedad activa. *Neurología*. 2021; 36: 346-52. doi: 10.1016/j.nrl.2018.02.003
46. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Lemtrada 12 mg concentrado para solución para perfusión. 2022.
47. Riera R, Porfírio GJM, Torloni MR. Alemtuzumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4 (CD011203). doi: 10.1002/14651858.CD011203.pub2
48. Meca-Lallana JE, Álvarez-Cermeño JC, Casanova B, Izquierdo G, Ortiz R, Rodríguez-Antigüedad A, et al. Inicio temprano de alemtuzumab: cambio en el paradigma de tratamiento en esclerosis múltiple. Análisis intermedio del estudio LEMVIDA. *Neurología*. 2021. doi: 10.1016/j.nrl.2021.06.007

49. Frau J, Coghe G, Loreice L, Fenu G, Cocco E. New horizons for multiple sclerosis therapeutics: milestones in the development of ocrelizumab. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2018; 14: 1093-99. doi: 10.2147/NDT.S147874
50. La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4 (CD009371). doi: 10.1002/14651858.CD009371.pub2
51. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Tecfidera 120 mg cápsulas duras gastroresistentes. 2022.
52. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Zeposia 0,92 mg cápsulas duras. 2022.
53. Lassiter G, Melancon C, Rooney T, Murat A, Kaye JS, Kaye Am, et al. Ozanimod to treat relapsing forms of multiple sclerosis: a comprehensive review of disease, drug efficacy and side effects. *Neurol. Int*. 2020; 12: 89-108. doi: 10.3390/neurolint12030016
54. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de siponimod (Mayzent[®]) en esclerosis múltiple secundaria progresiva. 2021. IPT, 15/2021. V1.
55. Cao L, Li M, Yao L, Yan P, Wang X, Yang Z, et al. Siponimod for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 11 (CD013647). doi: 10.1002/14651858.CD013647.pub2
56. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Ponvory 20 mg comprimidos recubiertos con película. 2022.
57. Olek M, Mowry E. Indications for switching or stopping disease-modifying therapy for multiple sclerosis. *UpToDate* [Internet]. 2021.
58. Cuascut FX, Hutton GJ. Stem cell-based therapies for multiple sclerosis: current perspectives. *Biomedicines*. 2019; 7(26). doi: 10.3390/biomedicines7020026

59. Margoni M, Preziosa P, Filippi M, Rocca MA. Anti-CD20s therapies for multiple sclerosis: current status and future perspectives. *J Neurol.* 2022; 269(3): 1316-34. doi: 10.1007/s00415-021-10744-x
60. Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano L, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol.* 2022; 269: 159-83. doi: 10.1007/s00415-020-10362-z
61. Rolfes L, Pawlitzki M, Pfeuffer S, Huntemann N, Wiendl H, Ruck T, et al. Failed, interrupted, or inconclusive trials on immunomodulatory treatment strategies in multiple sclerosis: Update 2015-2020. *BioDrugs.* 2020; 34(5):587-610. doi: 10.1007/s40259-020-00435-w
62. Wei W, Ma D, Li L, Zhang L. Progress in the application of drugs for the treatment of multiple sclerosis. *Front. Pharmacol.* 2021; 12(724718). doi: 10.3389/fphar.2021.724718
63. Sabatino JJ, Zambil SS, Hauser SL. B-Cell therapies in multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019; 9(a032037). doi: 10.1101/cshperspect.a032037
64. Nolte J, Angevine Jr, JB. *El encéfalo humano en fotografías y esquemas.* 3^a ed. Barcelona: Elsevier; 2009.
65. Wattjes MP, et al. MAGNIMIS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat. Rev. Neurol.* 2015; 11: 597-606. doi: 10.1038/nrneurol.2015.157

8. ANEXOS

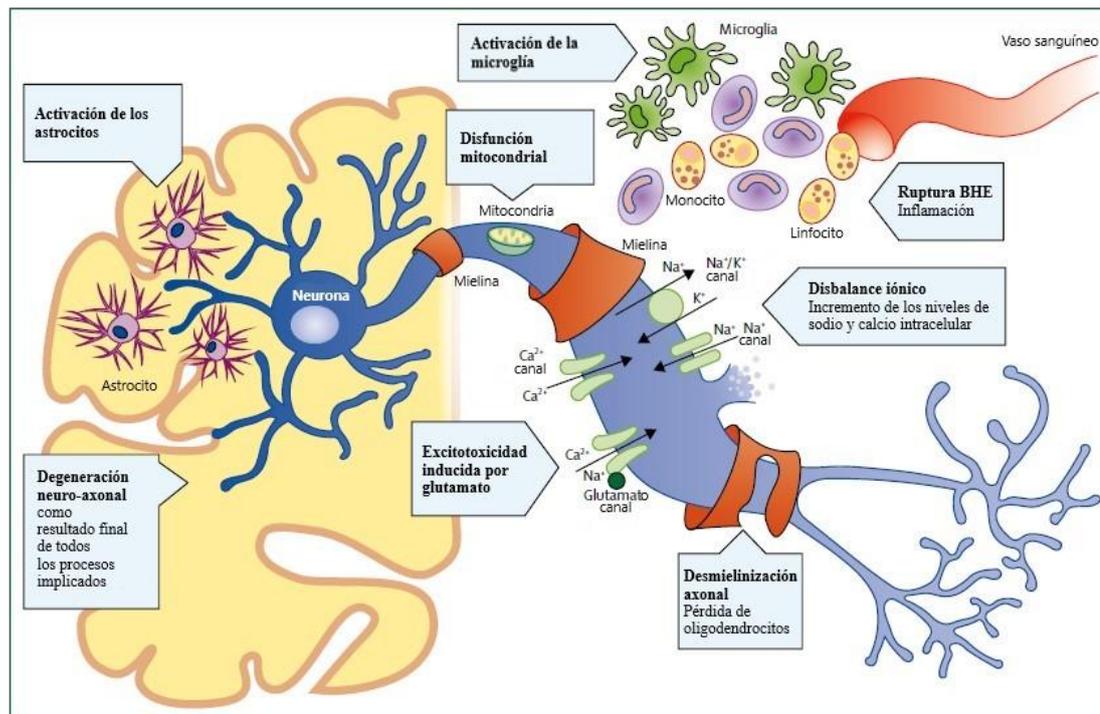


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de esclerosis múltiple. (Modificado de Thompson AJ, et al. 2018.)

La ruptura de la barrera hematoencefálica desencadena toda una cascada de eventos fisiopatológicos. El paso de células desde la periferia hacia el interior del SNC genera una gran inflamación. Debido a la proliferación y activación de la microglía, los axones se desmielinizan como consecuencia de la destrucción de los oligodendrocitos. El incremento de los niveles de sodio y calcio intracelular conduce a un fallo mitocondrial y un estrés oxidativo celular. Los astrocitos modulan la inflamación, al mismo tiempo que participan en la remielinización del SNC. Así, todos los mecanismos implicados en la patogenia de la enfermedad conllevan a la desmielinización axonal y la neurodegeneración.

	Número de lesiones con evidencia clínica objetiva	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de esclerosis múltiple
≥ 2 brotes	≥ 2	Ninguno
≥ 2 brotes	1 (evidencia histórica razonable de un brote previo que implica una lesión en una localización anatómica diferente)	Ninguno
≥ 2 brotes	1	Diseminación en espacio demostrada por otro brote que implica otra área diferente del SNC o por RMN
1 brote	≥ 2	Diseminación en tiempo demostrada por otro brote o por RMN, o bien por presencia de bandas oligoclonales en LCR
1 brote	1	Diseminación en espacio demostrado por otro brote que implica otra área diferente del SNC o por RMN y diseminación en tiempo demostrado por otro brote o por RMN, o bien por presencia de bandas oligoclonales en LCR

Tabla 1. Criterios de McDonald 2017 para el diagnóstico de esclerosis múltiple en pacientes con un inicio en forma de brotes. (Modificado de Thompson AJ, et al. 2018.)

Si se cumplen los criterios de McDonald 2017 y no existe otra causa que justifique la clínica, el diagnóstico es de EM. Si hay sospecha de un síndrome clínico aislado, pero no se cumplen completamente los criterios, el diagnóstico es de posible EM. Si aparece un diagnóstico alternativo durante la evaluación que concuerde más con la clínica, se descarta el diagnóstico de EM.

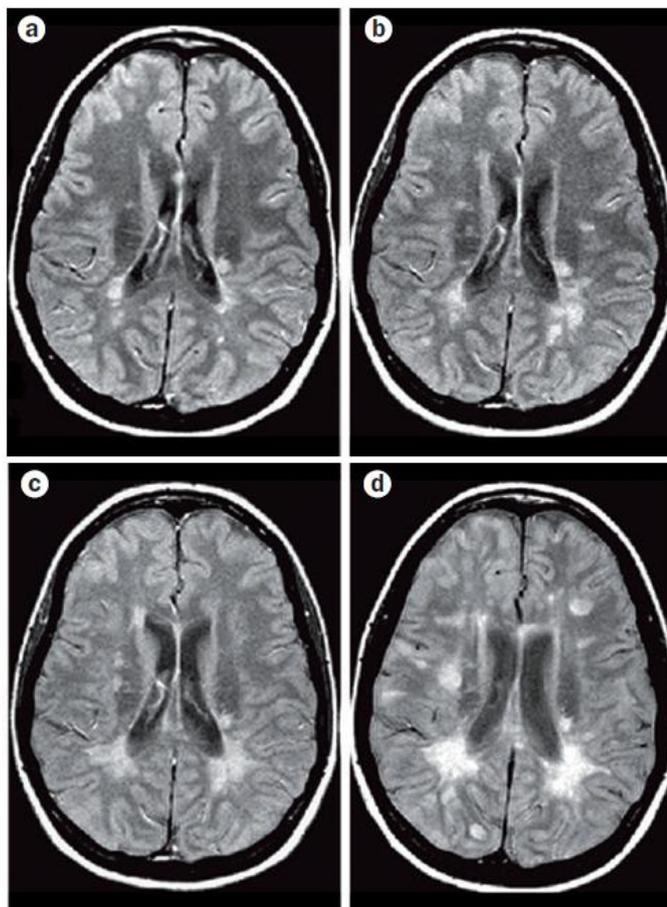


Figura 2. Diseminación en tiempo y espacio de las lesiones confirmada por RMN. (Modificado de Wattjes MP, et al. 2015.)

Secuencia cronológica de imágenes axiales de RMN en un paciente con esclerosis múltiple. Lesiones hiperintensas (puntos blancos) en la sustancia blanca periventricular obtenidas al inicio (a), al año (b), a los 2 años (c) y a los 3 años del debut (d). La aparición de nuevas lesiones con el paso del tiempo confirma la progresión de la enfermedad.

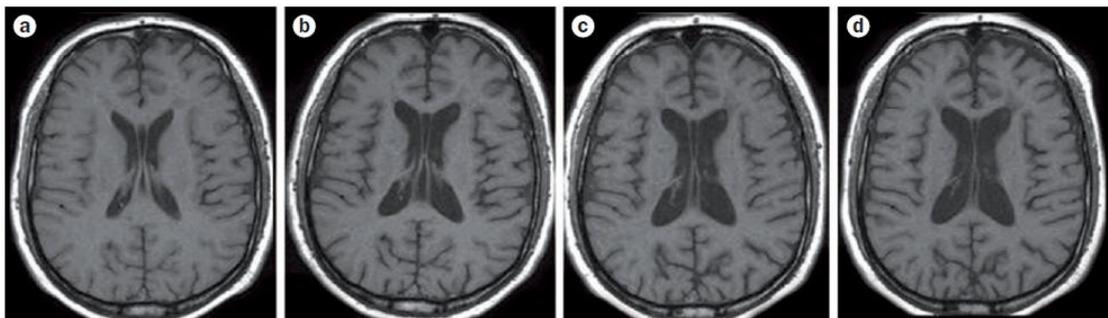


Figura 3. Progresión de la enfermedad visualizada en RMN. (Modificado de Wattjes MP, et al. 2015.)

Secuencia cronológica de cortes axiales en T1 en un paciente con esclerosis múltiple: al inicio (a), seguimientos de control por imagen durante 6 años (b-d). El aumento del tamaño del espacio subaracnoideo y de los ventrículos de forma gradual asociado a la pérdida del volumen del parénquima y la presencia de atrofia cerebral son indicadores de neurodegeneración y avance de la enfermedad.

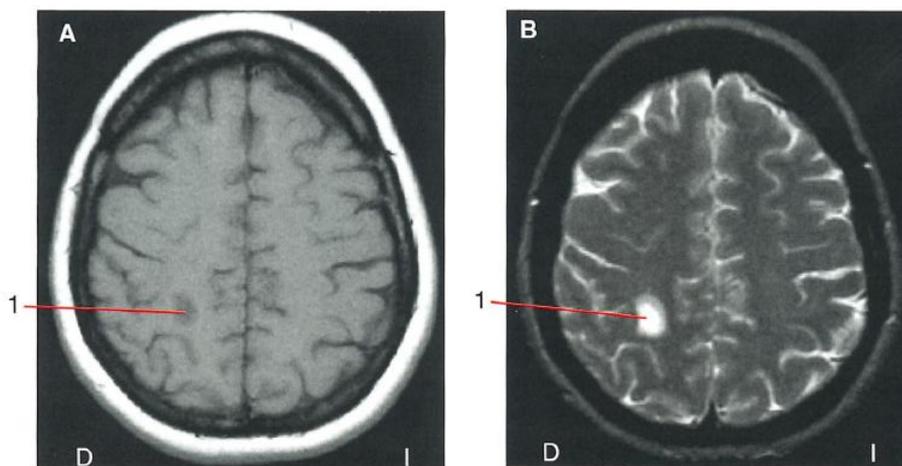


Figura 4. Visualización de lesiones compatibles con esclerosis múltiple en RMN. (Modificado de Nolte J, et al. 2009.)

A) Secuencia ponderada en T1, corte axial. Se evidencia un ligero cambio en la señal en la sustancia blanca del hemisferio cerebral (1).

B) Secuencia ponderada en T2, corte axial. Mismo paciente que en A. La placa de esclerosis múltiple en la sustancia blanca (1) es mucho más evidente, se realiza (señal hiperintensa).

	Tratamiento farmacológico	Tratamiento no farmacológico
Fatiga	Amantadina, suplementos de L-carnitina y coenzima Q10 ¹⁸	Medidas higiénico-dietéticas, ejercicio físico aeróbico, natación, yoga ²⁹
Depresión	Antidepresivos (ISRS o ISRN: citalopram, duloxetina) ⁹ , suplemento de vitamina A, sulfato de Zn, coenzima Q10 ¹⁸	Psicoterapia, terapia cognitivo-conductual ²⁸ , ejercicio físico, tai chi ¹⁸
Deterioro cognitivo	Donepezilo, memantina, rivastigmina (?) ³²	Ejercicios estimuladores de neuroplasticidad (rehabilitación de la memoria, programas asistidos por ordenador) ^{30,31}
Espasticidad	Primera línea: baclofeno; segunda línea: asociar gabapentina y benzodiazepinas; tercera línea: añadir cannabinoides ¹⁸ Si refractariedad: inyección intramuscular de toxina botulínica o baclofeno vía intratecal ¹⁸	Estiramientos, fisioterapia, acupuntura ¹⁸
Dolor	Primera línea: antidepresivos tricíclicos, ISRN, antiepilépticos (gabapentina, pregabalina); segunda/tercera línea: opioides ¹⁸	Fisioterapia, electroterapia (TENS y SEDM) ¹⁹
Movilidad reducida	Fampridina ²⁸	Ejercicio, fisioterapia ¹⁸
Incontinencia urinaria	Para vejiga hiperactiva: oxibutinina; si refractariedad: inyección intravesical de toxina botulínica ¹⁸	Medidas higiénico-dietéticas, restricción hídrica, ejercicios de Kegel ¹⁸
Estreñimiento	Procinéticos, laxantes, enemas ¹⁸	Hidratación, fibra, ejercicio físico, masajes abdominales. Evitar alcohol, refrescos, café ¹⁸
Disfunción sexual	Para disfunción eréctil: sildenafilo ^{9,28}	Psicoterapia en ambos sexos Ejercicios de Kegel y electroestimulación en mujeres ¹⁸

Tabla 2. Medidas farmacológicas y no farmacológicas disponibles para el manejo de los síntomas presentes en pacientes con esclerosis múltiple.

Todos los datos recogidos en esta tabla provienen de artículos o revisiones publicados en revistas científicas previamente citados en la bibliografía ^{9,18,19,28,29,30,31,32}.

(?): No es concluyente afirmar su eficacia en la EM dada la limitación de ensayos clínicos.

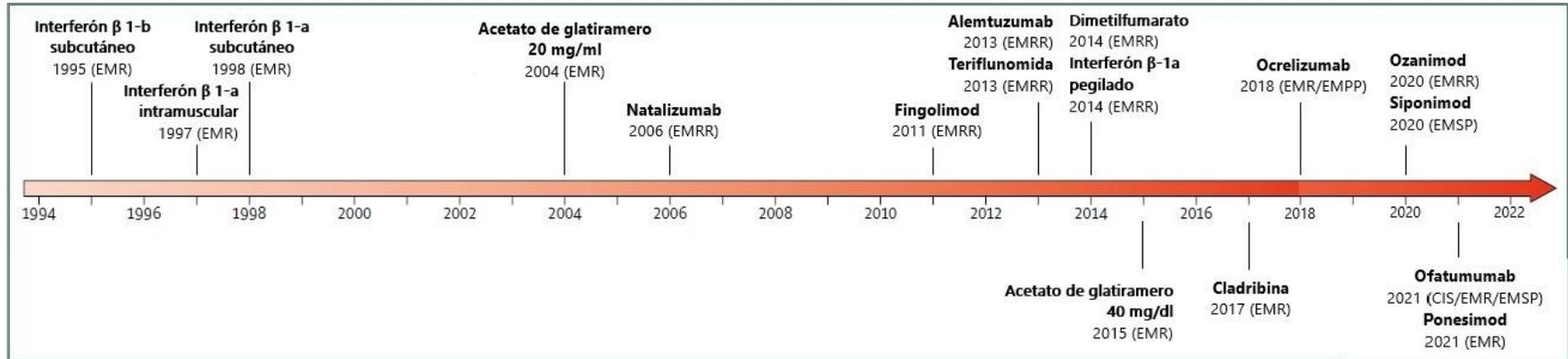


Figura 5. Tratamientos modificadores de la enfermedad aprobados por la Agencia Europea del Medicamento para la esclerosis múltiple. (Modificado de Thompson AJ, et al. 2018.)

Evolución cronológica de las terapias farmacológicas modificadoras del curso de la enfermedad aprobadas por la EMA desde 1995 hasta la actualidad indicadas para cada tipo de esclerosis múltiple. EMRR (esclerosis múltiple remitente recidivante); EMPP (esclerosis múltiple primariamente progresiva); EMSP (esclerosis múltiple secundariamente progresiva); EMR (EMRR + EMPS activa).

Principio activo		Mecanismo de acción	Posología y vía de administración	Reacciones adversas
IFN β -1	IFN β -1b	Citocina con actividad antiinflamatoria, antiviral y antitumoral. Modula la actividad de linfocitos Th17 y Th1 e IL-17 y disminuye la migración de células que atraviesan BHE hacia el interior del SNC	250 μ g vía SC cada 2 días	Reacción local en el lugar de la inyección, fiebre, mialgia, síntomas gripales, depresión, incremento de enzimas pancreáticas, etc
	IFN β -1a		30 μ g/semana vía IM 44 μ g vía SC 3 veces/semana	
	IFN β -1a pegilado		125 μ g Vía SC cada 2 semanas	
Acetato de glatiramero		Su unión a moléculas del HLA-II y células del sistema inmune innato modula la actividad de los linfocitos T, induciendo la secreción de citocinas antiinflamatorias	20 mg/día o 40 mg/día vía SC	Reacción local en el lugar de la inyección, dolor torácico, disnea, palpitaciones, hepatotoxicidad, etc
Natalizumab		Anticuerpo monoclonal anti-integrina α 4 β 1; su unión bloquea la interacción con VCAM-1 y evita el paso de linfocitos al interior del SNC a través de la BHE	300 mg vía IV o SC* cada 4 semanas	Cefalea, fatiga, dolor abdominal, gastroenteritis, infecciones de la vía urinaria, LMP, e tc
Fingolimod		Modulador receptor S1P; bloquea salida de linfocitos de los ganglios linfáticos y reduce su nivel en sangre periférica y evita su migración al interior del SNC	0,5 mg/ día vía oral	Cefalea, diarrea, bradicardia, infecciones oportunistas, elevación de transaminasas, edema macular, neoplasias, etc.
Alemtuzumab		Anticuerpo monoclonal anti-CD52; induce la depleción de linfocitos T y B, y su posterior repoblación	12 mg/día durante 5 días vía IV y, al año, 12mg/día durante 3 días vía IV	Reacción a la perfusión, infecciones, trastornos autoinmunes, eventos cardiovasculares, neoplasias, etc
Teriflunomida		Inhibidor dehidroorotato-deshidrogenasa; reduce la síntesis de DNA, inhibe la proliferación de linfocitos T y B y la producción de citocinas	14 mg/día vía oral	Náuseas, diarrea, alopecia, hipertensión neuropatía periférica, hepatotoxicidad, linfopenia y fallo renal, etc
Dimetilfumarato		Activa vía de transcripción del factor nuclear Nrf2, reduce el estrés oxidativo celular y evita el paso de células hacia el interior del SNC	240 mg/día vía oral	Náuseas, diarrea y dolor abdominal. etc

Cladribina	Inhibidor de la síntesis de ADN de los linfocitos	1,75 mg/kg anual durante dos años vía oral	Fatiga, cefalea, mielosupresión, infecciones oportunistas, nefrotoxicidad, neoplasia, etc
Ocrelizumab	Anticuerpo monoclonal anti-CD20; induce la depleción de linfocitos B	600 mg cada 6 meses vía IV	Reacción local en el lugar de inyección, infecciones de la vía urinaria y tracto respiratorio superior, etc
Ozanimod**	Modulador receptor S1P; bloquea salida de linfocitos de los ganglios linfáticos y reduce su nivel en sangre periférica y evita su migración al interior del SNC	0,92 mg/día vía oral	Infecciones, bradiarritmias, hipertensión, disfunción hepática y edema macular, etc
Siponimod	Modulador receptor S1P, bloquea salida de linfocitos de los ganglios linfáticos y reduce su nivel en sangre periférica y evita su migración al interior del SNC	2 mg/día vía oral	Cefalea, infecciones, bradiarritmias, hipertensión, elevación de transaminasas, edema macular, neoplasias, etc
Ofatumumab**	Anticuerpo monoclonal anti-CD20; induce la depleción de linfocitos B	20 mg/mes vía SC	Reacción local en el lugar de inyección, infecciones de la vía urinaria y tracto respiratorio superior, etc
Ponesimod**	Modulador receptor S1P; bloquea salida de linfocitos de los ganglios linfáticos y reduce su nivel en sangre periférica y evita su migración al interior del SNC	20 mg/día vía oral	Infecciones del tracto respiratorio superior, elevación de transaminasas, hipertensión, etc

Tabla 3. Lista detallada de las terapias modificadoras de la enfermedad aprobadas como tratamiento de la esclerosis múltiple. (Modificado de Wei W, et al. 2021. y Esclerosis Múltiple España. [Internet].)

IFN β -1 (interferón beta 1); SC (subcutánea); IM (intramuscular); IV (intravenosa); * Nuevo modo de administración aprobado por la EMA; ** Autorizado por la EMA, aún no comercializado en España.

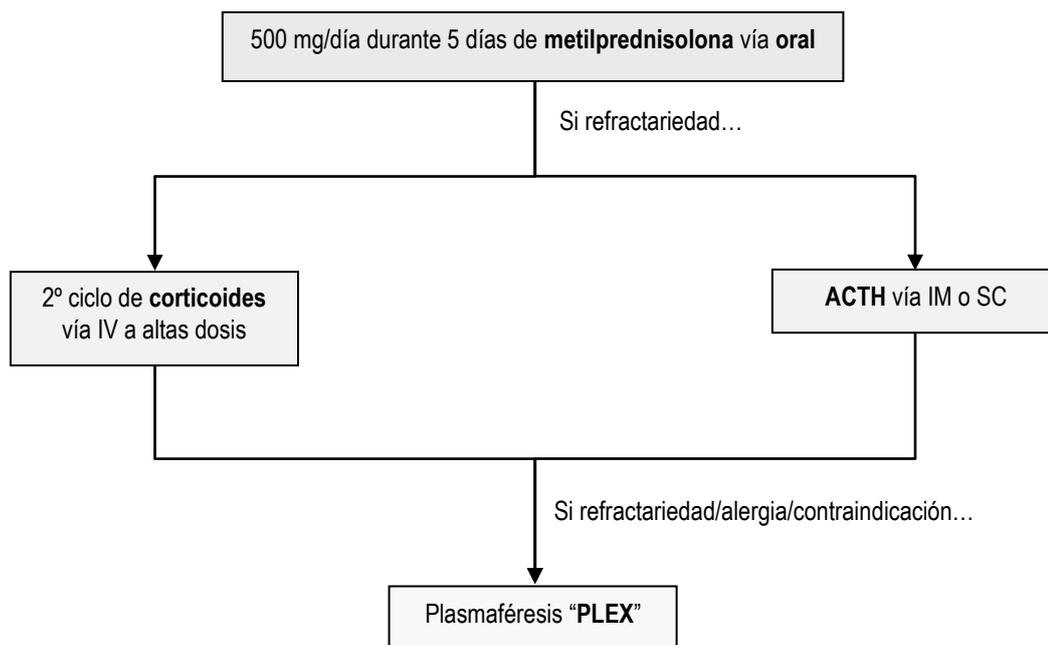


Figura 6. Plan de actuación farmacológico ante un brote de esclerosis múltiple.

Pautas escalonadas a seguir en caso de presentar una recaída acompañada de síntomas incapacitantes y deterioro neurológico grave que precise tratamiento.

IM (intramuscular); IV (intravenosa); SC (subcutánea).

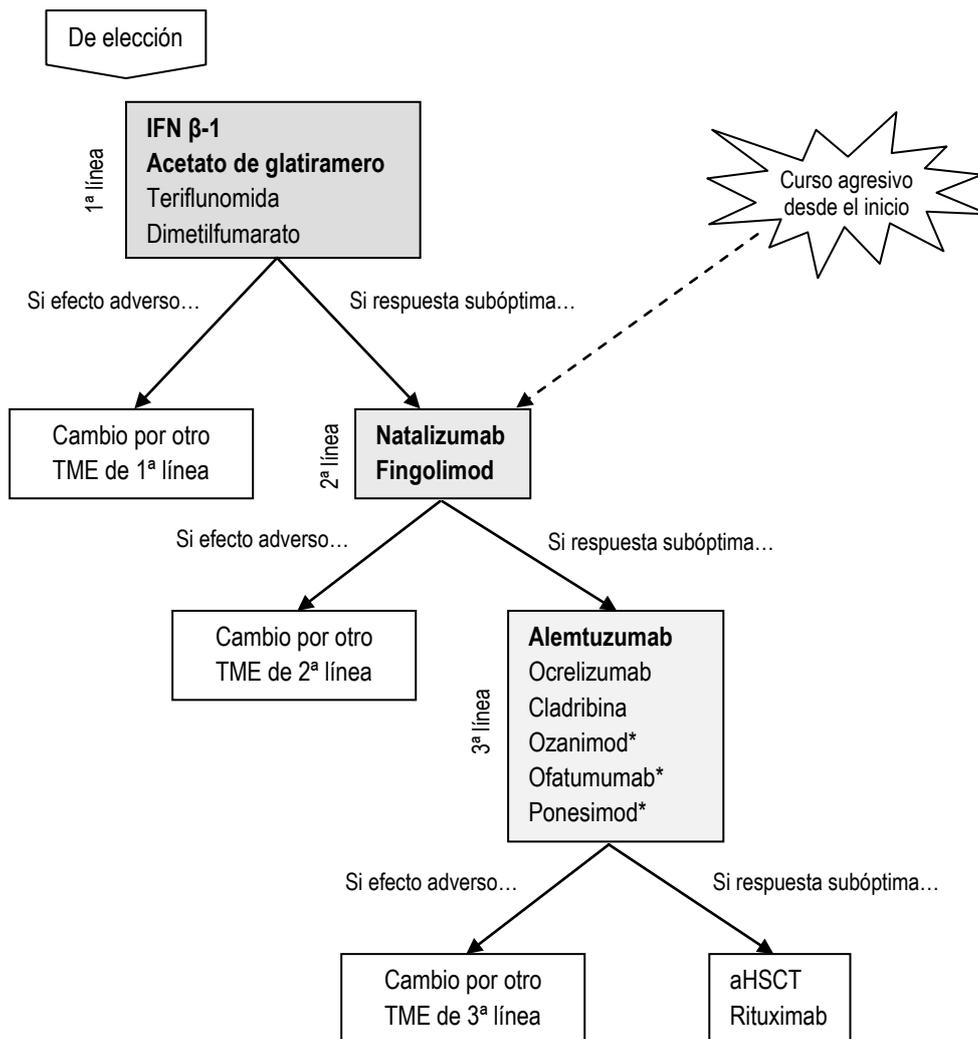


Figura 7. Propuesta de esquema terapéutico actualizado para la esclerosis múltiple remitente recurrente.

Algoritmo terapéutico a seguir tras la reciente aprobación de nuevos TME y basado en la revisión realizada en el presente trabajo de la eficacia farmacológica de todas las posibles líneas terapéuticas disponibles actualmente. TME (tratamiento modificador de la enfermedad); IFN β -1 (interferón beta 1b + interferón beta 1a + interferón beta 1a pegilado); * Autorizado por la EMA, aún no comercializado en España; aHSCT (trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas).

